

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Evaluación clínica y refractiva, tasa de complicaciones y
análisis de la supervivencia del injerto a largo plazo en
pacientes intervenidos mediante diferentes técnicas de
queratoplastia**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Laura Palmero Fernández

Directores

David Díaz Valle
José Manuel Benítez del Castillo Sánchez
Pedro Arriola Villalobos

Madrid



Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Inmunología, Oftalmología y Otorrinolaringología
Doctorado en Ciencias de la Visión

**Evaluación clínica y refractiva, tasa de
complicaciones y análisis de la supervivencia del
injerto a largo plazo en pacientes intervenidos
mediante diferentes técnicas de queratoplastia**

TESIS DOCTORAL
Laura Palmero Fernández
Madrid, 2019



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Dña. LAURA PALMERO FERNÁNDEZ, estudiante en el Programa de Doctorado CIENCIAS DE LA VISIÓN de la Facultad de MEDICINA de la Universidad Complutense de Madrid, como autora de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Evaluación clínica y refractiva, tasa de complicaciones y análisis de la supervivencia del injerto a largo plazo en pacientes intervenidos mediante diferentes técnicas de queratoplastia.

y dirigida por: D. David Díaz Valle, D. José Manuel Benítez del Castillo Sánchez, y D. Pedro Arriola Villalobos.

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita.

Del mismo modo, asumo frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Madrid, a 1 de octubre de 2019.

Fdo.:

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en
la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Inmunología, Oftalmología y Otorrinolaringología

DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

Evaluación clínica y refractiva, tasa de complicaciones y análisis de la supervivencia del injerto a largo plazo en pacientes intervenidos mediante diferentes técnicas de queratoplastia

TESIS DOCTORAL

Laura Palmero Fernández

Madrid, 2019

DIRECTORES:

David Díaz Valle

José Manuel Benítez del Castillo Sánchez

Pedro Arriola Villalobos

Agradecimientos

A mis directores de Tesis, **David Díaz Valle, José Manuel Benítez del Castillo y Pedro Arriola Villalobos**, por su gran ayuda y consejos, para que esta Tesis pudiera ver la luz.

A **Cristina Fernández Pérez**, por su valiosa ayuda en el análisis estadístico.

A mis antiguos **compañeros y amigos** del **Servicio de Oftalmología** del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid, por todo lo compartido y enseñado.

A mi **familia**, por estar ahí siempre.

Índice

	Página
Resumen	11
Listado de abreviaturas	19
Introducción	23
1. Estructura y funciones de la córnea	23
1.1. Anatomía macroscópica	
1.2. Anatomía microscópica e histológica	
1.3. Inervación corneal	
2. Definición de queratoplastia	26
3. Clasificación de las queratoplastias	26
3.1. Clasificación morfológica	
3.1.1. Según la profundidad	
3.1.2. Según la posición o localización	
3.1.3. Según la extensión	
3.1.4. Según la forma	
3.2. Clasificación funcional	
3.3. Clasificación inmunológica	
3.4. Queratoprótesis	
4. Evolución histórica de la queratoplastia	32
4.1. El origen de la queratoplastia durante los siglos XVIII y XIX	
4.2. Desarrollo de la queratoplastia en el siglo XX	
4.3. De la queratoplastia penetrante a las técnicas lamelares	
5. Ventajas de las técnicas de queratoplastia lamelares frente a la queratoplastia penetrante	38
5.1. Ventajas de la queratoplastia lamelar endotelial frente a la penetrante	
5.2. Ventajas de la queratoplastia lamelar anterior frente a la penetrante	
6. Indicaciones de queratoplastia	39
6.1. Queratoplastia penetrante	
6.2. Queratoplastia lamelar anterior	
6.3. Queratoplastia lamelar posterior	
6.4. Queratoplastia periférica	
6.5. Queratoplastia de la membrana de Bowman	
6.6. Queratoprótesis	
7. Complicaciones de las queratoplastias	42
7.1. Complicaciones de queratoplastias penetrantes	
7.2. Complicaciones de queratoplastias lamelares posteriores o endoteliales	
7.3. Complicaciones de queratoplastias lamelares anteriores	
7.3.1. DALK	
7.3.2. SALK	
7.4. Complicaciones de las queratoprótesis	
7.4.1. Queratoprótesis de Boston	
7.4.2. Osteo-odonto-queratoprótesis y Osteo-queratoprótesis tibial	
8. Rechazo	48
8.1. Concepto de rechazo corneal inmune	
8.2. Fisiopatología del rechazo	
8.3. Factores de riesgo de rechazo	
8.3.1. Características del donante	
8.3.2. Características del receptor	
8.4. Tipos de rechazo y clínica	
8.4.1. Rechazo epitelial	
8.4.2. Rechazo estromal hiperagudo	
8.4.3. Rechazo estromal crónico	
8.4.4. Rechazo endotelial o rechazo focal crónico	

8.4.5. Rechazo en retrasplantes	
8.5. Tratamiento del rechazo	
8.5.1. Corticoides	
8.5.2. Inmunosupresores	
9. Revisión de la literatura	57
9.1. Estudios epidemiológicos de queratoplastias	
9.2. Estudios de supervivencia, riesgo de fracaso, y resultados refractivos	
9.2.1. Estudios en queratoplastias penetrantes	
9.2.2. Estudios en queratoplastias lamelares	
9.2.3. Estudios comparativos entre queratoplastias penetrantes y lamelares	

Objetivos **79**

Material y métodos **83**

1. Tipo de estudio	83
2. Muestra del estudio	83
3. Recogida de datos de la Historia Clínica	84
3.1. Hoja de recogida de datos del paciente	
3.2. Hoja de recogida de datos referentes a la cirugía	
3.3. Hoja de recogida de datos referentes a la exploración oftalmológica	
3.4. Hoja de recogida de datos referentes a las complicaciones	
3.5. Hoja de recogida de datos referentes al tratamiento	
4. Exploración oftalmológica	94
4.1. Agudeza visual	
4.2. Biomicroscopia especular	
4.3. Topografía corneal	
5. Análisis estadístico	96
5.1. Base de datos	
5.2. Análisis descriptivo	
5.3. Análisis de supervivencia	
5.4. Análisis refractivo	
5.5. Categorías de indicación de queratoplastia	

Resultados **103**

Resultados 1. Análisis descriptivo de la muestra de queratoplastias realizadas durante los años 2006 y 2007 en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid 103

1. Características descriptivas y epidemiológicas de la muestra	103
2. Etiología y causas de indicación de queratoplastia	106
3. Técnicas de queratoplastia	111
4. Características del procedimiento quirúrgico	112
5. Tratamiento médico postquirúrgico en queratoplastias	116

Resultados 2. Análisis refractivo de la muestra de queratoplastias realizadas durante los años 2006 y 2007 en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid 123

1. Agudeza visual	123
2. Datos queratométricos y topográficos	132
3. Factores que influyen en la agudeza visual final en queratoplastias penetrantes	135

Resultados 3. Análisis de las complicaciones en la muestra de queratoplastias realizadas durante los años 2006 y 2007 en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid 141

1. Complicaciones en queratoplastias	141
2. Complicaciones intraquirúrgicas	142
3. Complicaciones precoces	142
4. Complicaciones tardías	144

- 4.1. Catarata
- 4.2. Complicaciones retinianas
- 4.3. Complicaciones tardías de superficie ocular
- 4.4. Ojo seco
- 4.5. Complicaciones infecciosas
- 4.6. Glaucoma
- 4.7. Cirugía de las complicaciones tardías

Resultados 4. Análisis de supervivencia de las queratoplastias realizadas durante los años 2006 y 2007 en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid 155

- 1. Análisis descriptivo de la supervivencia y transparencia del injerto 155
- 2. Curvas de supervivencia y tasa de riesgo de fracaso 160
- 3. Población de células endoteliales 168
- 4. Análisis de la supervivencia en queratoplastias penetrantes 170

Resultados 5. Análisis de la incidencia de rechazo en las queratoplastias realizadas durante los años 2006 y 2007 en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid 181

- 1. Análisis descriptivo de la incidencia de rechazo 181
- 2. Curvas de supervivencia y tasa de riesgo de rechazo 184
- 3. Factores de riesgo de rechazo en queratoplastias penetrantes 186

Discusión 191

- 1. Indicaciones de queratoplastia 191
- 2. Datos demográficos 205
- 3. Técnicas quirúrgicas de queratoplastia. Tendencias en trasplante corneal. Indicaciones actuales de queratoplastia penetrante 207
- 4. Análisis refractivo 218
 - 4.1. Análisis refractivo en la muestra total de queratoplastias 218
 - 4.1.1. Agudeza visual
 - 4.1.2. Queratometría y astigmatismo
 - 4.2. Análisis refractivo en queratoplastias penetrantes 221
 - 4.2.1. Cambios en la agudeza visual en queratoplastias penetrantes
 - 4.2.2. Factores con influencia en la agudeza visual final en queratoplastias penetrantes
 - 4.3. Queratoplastia endotelial vs queratoplastia penetrante 228
 - 4.4. DALK vs queratoplastia penetrante 230
 - 4.5. SALK 233
- 5. Complicaciones 233
 - 5.1. Complicaciones de las queratoplastias penetrantes 233
 - 5.1.1. Complicaciones intraquirúrgicas
 - 5.1.2. Complicaciones postquirúrgicas
 - 5.2. Complicaciones de las queratoplastias lamelares posteriores 242
 - 5.3. Complicaciones de las queratoplastias lamelares anteriores 245
 - 5.3.1. Queratoplastia lamelar anterior superficial
 - 5.3.2. Queratoplastia lamelar anterior profunda
 - 5.4. Complicaciones de otras técnicas de queratoplastia 249
- 6. Supervivencia 250
 - 6.1. Supervivencia global y fracaso del injerto en la muestra total de queratoplastias 250
 - 6.2. Supervivencia en queratoplastias penetrantes 253
 - 6.2.1. Tasa de supervivencia
 - 6.2.2. Causas de fracaso en queratoplastias penetrantes
 - 6.2.3. Factores de riesgo de fracaso del injerto en queratoplastias penetrantes
 - 6.3. Supervivencia en queratoplastias endoteliales 273
 - 6.4. Supervivencia en queratoplastias lamelares anteriores 274
 - 6.5. Supervivencia en retrasplantes 276
 - 6.6. Supervivencia por grupo de riesgo 277
 - 6.7. Supervivencia por grupo de edad 278
- 7. Rechazo 278

7.1. Rechazo en queratoplastias penetrantes.....	278
7.2. Rechazo en queratoplastias lamelares	287
7.2.1. Queratoplastias lamelares anteriores	
7.2.2. Queratoplastias lamelares posteriores	
7.3. Rechazo por grupo de riesgo.....	292
8. Prevención del fracaso del injerto y del rechazo.....	293
9. Pérdida de celularidad endotelial	295
9.1. Pérdida de células endoteliales en queratoplastias penetrantes.....	295
9.2. Pérdida de células endoteliales en queratoplastias lamelares anteriores.....	296
9.3. Pérdida de células endoteliales en queratoplastias lamelares posteriores.....	297
10. Limitaciones	299
 Conclusiones	 301
 Bibliografía	 305
 Anexo 1. Base de datos para recogida de la información contenida en la	
historia clínica mediante Bento 4® para Mac OS X	317

Resumen

Evaluación clínica y refractiva, tasa de complicaciones y análisis de la supervivencia del injerto a largo plazo en pacientes intervenidos mediante diferentes técnicas de queratoplastia

Introducción

La queratoplastia es una de las principales cirugías realizadas sobre la córnea. Ha ido evolucionando a lo largo del tiempo en cuanto a técnicas e indicaciones. Frente a la queratoplastia penetrante, en la actualidad se ha producido una transición a la realización de técnicas lamelares, con reemplazo selectivo de las capas corneales afectadas. En la práctica clínica, coexisten diferentes procedimientos quirúrgicos de queratoplastia, con sus indicaciones, ventajas e inconvenientes.

Objetivos

El objetivo de la presente tesis doctoral es evaluar a medio-largo plazo los resultados clínicos de queratoplastias. Se establecieron los siguientes objetivos definidos:

- Analizar descriptivamente la muestra
- Evaluar resultados refractivos
- Evaluar las complicaciones
- Analizar supervivencia
- Analizar riesgo de rechazo

Material y métodos

Serie de casos consecutiva, retrospectiva, unicéntrica, no aleatorizada ni enmascarada. La muestra incluida estaba formada por 123 ojos intervenidos de queratoplastia en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, entre enero de 2006 y diciembre de 2007.

Resultados

El seguimiento medio fueron $47,31 \pm 32,99$ meses, y la edad media $56,12 \pm 19,04$ años, siendo 55,3% mujeres y 44,7% hombres. En el 82,2% se trataba de queratoplastias primarias, y el 18,2% restante reintervenciones. 53,4% fueron casos de bajo riesgo, 16,9% de riesgo medio, y 29,7% de riesgo alto. La técnica quirúrgica más frecuentemente realizada fue la queratoplastia penetrante (78,8%), seguida de las queratoplastias lamelares (13,6% - 7,6% anteriores y 5,9% posteriores). Otras técnicas fueron queratoplastias lamelares periféricas (5,9%) y escleroqueratoplastias (1,7%).

Las principales indicaciones en la muestra fueron queratopatía bullosa (25,4%), retrasplantes (17,8%), ectasia corneal (15,3%), distrofias corneales (11,9%) y herpes (8,5%). En el subgrupo de penetrantes se mantuvo el mismo orden. El motivo más frecuente de indicación de retrasplante fue fracaso endotelial de la queratoplastia previa, seguido de descompensación por glaucoma o inflamación. La queratopatía bullosa fue la indicación más habitual de DSAEK, las distrofias estromales de DALK, y un pterigion avanzado de queratoplastia lamelar periférica.

Respecto a los resultados visuales, en el 56,7% de la muestra mejoró la MAVC, en el 26% se mantuvo la visión preoperatoria, y en el 17,3% disminuyó al final del seguimiento. Se produjo una mejoría significativa de la MAVC media durante todos los períodos de tiempo de seguimiento analizados ($p < 0,001$). La ganancia visual media final

fue de $0,18 \pm 0,27$ (IC 95% 0,13-0,23, $p < 0,001$), y la MAVC mejoró significativamente en penetrantes ($p < 0,001$) y lamelares ($p = 0,05$), pero no de forma significativa en el grupo de queratoplastias periféricas y escleroqueratoplastias ($p = 0,157$), que además tuvieron el mayor astigmatismo corneal final ($p = 0,029$).

Las complicaciones precoces de superficie ocular ($p < 0,001$), glaucoma ($p = 0,002$), ojo seco ($p = 0,05$), y rechazo ($p = 0,011$), fueron superiores en queratoplastias penetrantes, y el fracaso primario en las demás técnicas ($p < 0,001$). Las complicaciones por microorganismos, fundamentalmente recidiva herpética ($p = 0,014$), glaucoma ($p = 0,04$), y rechazo ($p = 0,017$), fueron más frecuentes en el grupo de alto riesgo.

La supervivencia global media del injerto fueron $44,04 \pm 33,82$ meses, sin diferencias por técnica ni grupo de riesgo. El 34,5% de los injertos fracasaron al final del seguimiento, siendo la principal causa el rechazo inmune, especialmente en penetrantes. Todas las queratoplastias no penetrantes fracasaron por motivos distintos al rechazo ($p = 0,003$).

El tiempo estimado de supervivencia media fueron $66,64 \pm 3,83$ meses, con seguimiento máximo de 96 meses. La probabilidad de supervivencia al año fue del 85%, a los 2 años del 73%, a los 3 años del 69%, a los 4 años del 66%, y a los 5 años del 64%. La supervivencia fue superior en penetrantes que en otras técnicas, en parte por alta tasa de fracaso primario en lamelares (37,5%), que conllevó proporcionalmente mayor porcentaje de reintervenciones durante el seguimiento.

Los siguientes factores presentaron mayor tasa de riesgo de fracaso en queratoplastias penetrantes: reintervenciones, indicación de retrasplante por rechazo o descompensación de queratoplastia previa, número de queratoplastias previas, grupo de alto riesgo, edad del receptor entre 66-79 años, diámetro del injerto superior a 8 mm, existencia de complicaciones de superficie precoces (edema del injerto y defecto epitelial

con vascularización asociada) y tardías (úlceras tróficas, defecto epitelial persistente y vascularización), vascularización del injerto, glaucoma previo (congénito o con empeoramiento tras el trasplante), rechazo estromal durante el primer episodio, recidiva de enfermedad de base, pseudofaquia con LIO de apoyo angular o suturada a iris. Fueron factores protectores la categoría de ectasia corneal en el diagnóstico original, y la reversibilidad del primer episodio de rechazo con tratamiento.

La presencia de, al menos, un episodio de rechazo fue superior en el grupo de penetrantes (40,2%, $p = 0,011$), con una aparición más precoz, y resolución del primer episodio del 67,6%. Los factores de riesgo de aparición de rechazo en penetrantes fueron el diagnóstico original de herpes y las complicaciones por microorganismos, fundamentalmente recidiva herpética. La ectasia corneal fue la categoría con menor riesgo de rechazo. En rechazo fue reversible con tratamiento en las tres queratoplastias lamelares que presentaron rechazo. La tasa de riesgo de rechazo fue dos veces mayor en queratoplastias de alto riesgo (HR 2,16, $p = 0,012$), con aparición estimada más precoz ($p = 0,017$).

Conclusiones

Aunque la queratoplastia penetrante es la técnica de trasplante corneal más extendida a nivel mundial, su frecuencia ha disminuido en los últimos años con el auge de las queratoplastias lamelares, especialmente en patología endotelial. Sin embargo, mantiene su indicación en casos complejos del segmento anterior, que suelen requerir cirugía reconstructora a varios niveles. Ha demostrado altas tasas de supervivencia a largo plazo en numerosos estudios, algunos a más de 20 años. Las técnicas lamelares tienen excelentes resultados visuales y anatómicos publicados, y supervivencia alta, pero todavía no se dispone de estudios con tanto tiempo de seguimiento. El inicio de la era de

la queratoplastia lamelar coincidió con el período de estudio de esta tesis, por lo que su supervivencia, influenciada por la curva de aprendizaje de los cirujanos, fue inferior comparada a injertos penetrantes.

Abstract

Clinical and refractive evaluation, complication rate, and analysis of long-term graft survival in patients undergoing different keratoplasty techniques

Introduction

Keratoplasty is one of the main surgeries performed on the cornea. It has evolved over time in terms of techniques and indications. In contrast to penetrating keratoplasty, there has been a transition to performing lamellar techniques, with selective replacement of the affected corneal layers. In clinical practice, different surgical procedures of keratoplasty coexist with their indications, advantages, and disadvantages.

Objectives

The purpose of this thesis is to evaluate the medium-long term clinical results of keratoplasty. The following specific objectives were established:

- To descriptively analyze the sample
- To evaluate refractive results
- To evaluate complications
- To analyze survival
- To analyze risk of rejection

Material and methods

Retrospective, unicentric, not randomized or masked, consecutive case series. The included sample consisted of 123 eyes operated on for keratoplasty at the San Carlos Clinical Hospital in Madrid, between January 2006 and December 2007.

Results

The mean follow-up was 47.31 ± 32.99 months, and the average age of participants was 56.12 ± 19.04 years, with 55.3% women and 44.7% men. 82.2% of participants received primary keratoplasty, and the remaining 18.2% received reinterventions. 53.4% were low-risk cases, 16.9% medium-risk, and 29.7% high-risk. The most frequent surgical technique was penetrating keratoplasty (78.8%), followed by lamellar keratoplasty (13.6% - 7.6% anterior and 5.9% posterior). Other techniques were peripheral lamellar keratoplasty (5.9%) and sclerokeratoplasty (1.7%).

The main indications in the sample were bullous keratopathy (25.4%), regrafts (17.8%), corneal ectasia (15.3%), corneal dystrophies (11.9%), and herpes (8.5%). In the group of penetrating grafts, the same order was maintained. The most frequent reason for regraft, was endothelial failure of previous keratoplasty, followed by decompensation due to glaucoma or inflammation. Bullous keratopathy was the most common indication for DSAEK, stromal dystrophies for DALK, and an advanced pterigion for peripheral lamellar keratoplasty.

Regarding visual results, in 56.7% of the sample the BCVA improved, in 26% the preoperative vision was maintained, and in 17.3% it decreased at the end of follow-up. There was a significant improvement of the mean BCVA during all the time periods analyzed ($p < 0.001$). The final average visual gain was 0.18 ± 0.27 (95% CI 0.13-0.23, $p < 0.001$), and the BCVA significantly improved in penetrating ($p < 0.001$) and lamellar

($p = 0,05$), but not significantly in the group of peripheral keratoplasties and sclerokeratoplasties ($p = 0.157$), which also had the highest corneal astigmatism ($p = 0.029$).

Early complications of ocular surface ($p < 0.001$), glaucoma ($p = 0.002$), dry eye ($p = 0.05$), and rejection ($p = 0.011$), were higher in penetrating keratoplasties, and primary failure in others techniques ($p < 0.001$). Complications by microorganisms, mainly herpetic recurrence ($p = 0.014$), glaucoma ($p = 0.04$), and rejection ($p = 0.017$), were more frequent in the high-risk group.

The average graft survival was 44.04 ± 33.82 months, without differences by technique or risk group. 34.5% of the grafts failed at the end of the follow-up, the main cause being immune rejection, especially in penetrating keratoplasties. All non-penetrating keratoplasties failed for reasons other than rejection ($p = 0.003$).

The estimated average survival was 66.64 ± 3.83 months, with a maximum follow-up of 96 months. The probability of survival at first year was 85%, at 2 years was 73%, at 3 years was 69%, at 4 years was 66%, and at 5 years was 64%. Survival was higher in penetrating keratoplasties than in other techniques, partly due to a high rate of primary failure in lamellars (37.5%), which led to a proportionally higher percentage of reinterventions during follow-up.

The following factors presented a higher rate of risk of failure in penetrating keratoplasty: reinterventions, indication of regraft due to rejection or decompensation of previous keratoplasty, number of previous keratoplasties, high risk group, age of the recipient between 66-79 years, graft diameter over 8 mm, existence of early (graft edema and epithelial defect with associated vascularization) and late surface complications (neurotrophic ulcer, persistent epithelial defect and vascularization), vascularization of the graft, previous glaucoma (congenital or worsening after transplantation), stromal

rejection during the first episode, relapse of underlying disease, pseudophakia with angle-supported or iris-sutured IOL. Protective factors were the corneal ectasia as the original diagnosis, and reversibility of the first episode of rejection with treatment.

The presence of at least one episode of rejection was higher in the group of penetrating keratoplasties (40.2%, $p = 0.011$), with an earlier appearance, and resolution of the first episode was 67.6%. The risk factors for rejection in penetrating keratoplasties were the original diagnosis of herpes and complications due to microorganisms, mainly herpetic recurrence. Corneal ectasia was the category with the lowest risk of rejection. Rejection was reversible with treatment in all three lamellar keratoplasties that presented rejection. The rejection risk rate was twice higher in high-risk keratoplasties (HR 2.16, $p = 0.012$), with an earlier estimated presentation ($p = 0.017$).

Conclusions

Although penetrating keratoplasty is the most widely corneal transplant technique performed in the world, its frequency has decreased recently with the rise of lamellar keratoplasty, especially in endothelial pathology. However, it maintains its indication in complex cases of the anterior segment, which usually require reconstructive surgery at several levels. It has shown high rates of long-term survival in numerous studies, some with over 20-year follow-up. Lamellar techniques have excellent visual and anatomical published results, and high survival, but there are still no studies with longer follow-up. The beginning of the era of lamellar keratoplasty coincided with the period of study of this thesis, so its survival, influenced by the learning curve of the surgeons, was lower compared to penetrating grafts.

Listado de abreviaturas utilizadas

a: año(s)

ALK: queratoplastia lamelar anterior - Anterior Lamellar Keratoplasty

AV: agudeza visual

BCVA: best-corrected visual acuity (agudeza visual mayor corregida)

CA: cámara anterior

CP: cámara posterior

CyA: ciclosporina A

DALK: queratoplastia lamelar anterior profunda - Deep Anterior Lamellar Keratoplasty

DE: desviación estándar

DMEK: queratoplastia descemeto-endotelial - Descemet's membrane Endothelial Keratoplasty

dp: dioptría(s)

DR: desprendimiento de retina

DS(A)EK: queratoplastia lamelar endotelial (automatizada) con pelado de la membrana de Descemet - Descemet's Stripped (Automated) Endothelial Keratoplasty

h: hora(s)

HR: *hazard ratio (rate)* o tasa de riesgo

HTO: hipertensión intraocular

IC 95%: intervalo de confianza del 95%

IOL: intraocular lens (lente intraocular)

IV: intravenoso(s)

KC: queratocono

kg: kilogramo(s)

Km: queratometría media

KPro: queratoprótesis

l: litro(s)

LA: lágrimas artificiales

LASEK: queratomileusis subepitelial asistida mediante láser (Laser-Assisted Sub-Epithelial Keratomileusis)

LASIK: queratomileusis in situ asistida mediante láser (Laser-Assisted in Situ Keratomileusis)

LDC: lentes de contacto

LIO: lente intraocular

m: mes(es)

MAVC: mejor agudeza visual corregida

mg: miligramo(s)

mm: milímetro(s)

NET: necrólisis epidérmica tóxica

OKP-T: osteo-queratoprótesis tibial

OOKP: osteo-odonto queratoprótesis

OR: *odds-ratio*

PMMA: polimetilmetacrilato

PRK: queratectomía fotorrefractiva (Photorefractive Keratectomy)

PTK: queratectomía fototerapéutica (Phototherapeutic Keratectomy)

PVR: proliferación vítreo-retiniana

Q. / QP.: queratoplastia

QB: queratopatía bullosa

QBA: queratopatía bullosa afáquica

QBP: queratopatía bullosa pseudofáquica

QL: queratoplastia lamelar

QLE: queratoplastia lamelar endotelial

QPP: queratoplastia penetrante

RT: radioterapia

SA: suero autólogo

SALK: queratoplastia lamelar anterior superficial - Superficial Anterior Lamellar

Keratoplasty

SAP: sinequias anteriores periféricas

VPP: vitrectomía via *pars plana*

vs: versus

95% CI: confidence interval 95% (intervalo de confianza del 95%)

Introducción

1. ESTRUCTURA Y FUNCIONES DE LA CÓRNEA

La córnea es un tejido transparente y avascular, y posee una doble función, **estructural** formando parte de la pared anterior del globo ocular y protegiendo las estructuras intraoculares, y **óptico-refractiva** dentro del sistema óptico del ojo, permitiendo la transmisión de la luz, y con el mayor poder refractivo del mismo, alrededor de 43 dioptrías.

1.1. Anatomía macroscópica

Macroscópicamente la córnea es la estructura más externa del segmento anterior del ojo. La forma es una elipse con un eje horizontal ligeramente mayor que el vertical. El diámetro horizontal mide aproximadamente 11-12 mm, y el vertical 10-11 mm. La curvatura es mayor en los 4 mm centrales que en la periferia, siendo más fina es la zona central.

1.2. Anatomía microscópica e histológica

Histológicamente la córnea se divide en cinco capas; de más externa a más interna incluye un epitelio con su membrana basal, la capa o membrana de Bowman, el estroma, la membrana de Descemet y el endotelio.

De forma más reciente, aunque controvertido, se propone la existencia de una sexta capa, situada entre el estroma profundo y la membrana de Descemet, denominada capa predescemética de Dua, debido al comportamiento del tejido corneal con maniobras quirúrgicas de neumodisección en las queratoplastias lamelares anteriores³.

A. Epitelio

Es la capa más externa de la córnea, de un espesor central aproximado de 50 micras. Se trata de un epitelio poliestratificado no queratinizado, entre 5 y 7 capas según la zona y la variabilidad individual.

- Capa basal: capa única de células columnares basales, que derivan de las células madre limbares, y es donde se producen las mitosis. Se unen mediante hemidesmosomas a la membrana basal epitelial, formada por colágeno tipo IV, laminina y otras proteínas.
- Capas medias: células poligonales aladas con interdigitaciones y desmosomas.
- Capas superficiales: células aplanadas con microvellosidades y complejos de unión, que se descaman hacia la película lagrimal. Poseen una alta capacidad de regeneración.

Una de sus principales funciones es la defensa de la córnea y posee gran capacidad de regeneración ante agresiones externas con alto recambio celular, además de evitar el paso de sustancias hidrosolubles y microorganismos. La renovación del epitelio corneal se produce a partir de las células madre limbares (*stem cell*).

B. Membrana de Bowman

Se trata de una lámina acelular de 8 a 12 micras de espesor compuesta por fibras de colágeno tipo I dispuestas al azar, cuya función es de refuerzo biomecánico corneal. Tras una lesión no se regenera, sino que es reemplazada por tejido cicatricial.

C. Estroma

Constituye alrededor del 90% del espesor de la córnea (450 micras). La transparencia corneal se debe en parte a la distribución regular y organizada de fibras de colágeno, embebida en una matriz extracelular de proteoglicanos (fundamentalmente keratán-sulfato y dermatán-sulfato). El estroma se compone de queratocitos (fibroblastos

modificados) que producen colágeno (tipos I, III, V y VI) y sustancia fundamental. Las fibras de colágeno forman laminillas oblicuas en el tercio anterior, algunas entrelazadas, y paralelas en los dos tercios posteriores, característicamente uniformes en tamaño y separación. Intercalados entre las laminillas se distribuyen los queratocitos formando una red en espiral. La transparencia corneal también depende del mantenimiento del contenido del agua en el estroma, a través de la bomba endotelial y de las barreras epitelial y endotelial.

D. Membrana de Descemet

Se trata de una lámina basal gruesa posterior al estroma profundo e inmediatamente anterior al endotelio, constituyendo su membrana basal (10-12 micras). Está formada por fibras de colágeno, sobre todo tipo IV, fibronectina y laminina.

Recientemente se postula la existencia de una capa pre-descemética o de Dua, que se situaría por delante de la membrana de Descemet, aproximadamente de 10 micras de espesor y acelular, compuesta por haces de colágeno.

E. Endotelio

La capa más interna de la córnea que revierte su superficie posterior es un endotelio monocapa (5 micras) de células poligonales típicamente hexagonales y de tamaño homogéneo. La densidad celular varía, siendo mayor en la periferia, y el número de células descende con la edad. No puede regenerarse, y su función principal es el mantenimiento de la deshidratación normal del estroma para mantener la transparencia de la córnea, por lo que una lesión endotelial puede producir edema corneal. Además, permite el paso selectivo de nutrientes desde el humor acuoso.

1.3. Inervación corneal

La córnea se encuentra inervada sensitivamente por los nervios ciliares largos y cortos, que proceden de la primera rama del nervio trigémino (rama oftálmica V1), entran en la córnea por las capas estromales media y anterior, y se dividen formando un plexo debajo de la capa de Bowman. Tras atravesarla, inervan densamente el epitelio mediante terminaciones libres.

2. DEFINICIÓN DE QUERATOPLASTIA

La queratoplastia o trasplante de córnea, en términos generales, consiste en la sustitución de la misma por un tejido donante, bien de forma total o parcial. Etimológicamente, la palabra queratoplastia deriva del griego *kéras*, de *kératos* (cuerno, de donde deriva la palabra córnea) y *plastos* (modelado), con el sufijo *-ia* (cualidad).

3. CLASIFICACIÓN DE LAS QUERATOPLASTIAS

El trasplante de córnea se puede clasificar según criterios morfológicos, funcionales, e inmunológicos.

Tabla 1. Clasificación de las queratoplastias.

CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA		CLASIFICACIÓN FUNCIONAL
Según la profundidad	Según la localización	<ul style="list-style-type: none">○ Queratoplastia óptica○ Queratoplastia tectónica○ Queratoplastia refractiva○ Queratoplastia terapéutica anti infecciosa “en caliente”
<ul style="list-style-type: none">○ Queratoplastia penetrante○ Queratoplastia lamelar• <i>Queratoplastia lamelar anterior</i><ul style="list-style-type: none">SALKDALK• <i>Queratoplastia lamelar posterior</i><ul style="list-style-type: none">DSEK/DSAEKDMEK	<ul style="list-style-type: none">○ Queratoplastia central○ Queratoplastia periférica	
	Según la extensión	
	<ul style="list-style-type: none">○ Queratoplastia parcial○ Queratoplastia total	
	Según la forma	QUERATOPRÓTESIS
	<ul style="list-style-type: none">○ Circular○ Fusiforme○ Semiluna○ En herradura○ Trapezoide○ En sector de corona	<ul style="list-style-type: none">○ Boston KPro tipo I○ Boston KPro tipo II○ OOKP○ OKP-T○ Otras

SALK: queratoplastia lamelar anterior superficial; DALK: queratoplastia lamelar anterior profunda; DES(A)EK: queratoplastia endotelial (automatizada) con pelado de la membrana de Descemet; DMEK: queratoplastia descemeto-endotelial; KPro: queratoprótesis; OOKP: osteo-odonto queratoprótesis; OKP-T: osteo-queratoprótesis tibial.

3.1. Clasificación morfológica

3.1.1. Según la profundidad

Una primera clasificación de los trasplantes de córnea es según la profundidad de la córnea trasplantada, debido a la distribución histológica en capas de la misma (tabla 1).

A) Queratoplastia penetrante: sustitución de todo el espesor de la córnea, incluyendo todas sus capas.

B) Queratoplastia lamelar: sustitución de parte de las capas de la córnea.

○ **Queratoplastia lamelar anterior:** incluye las capas anteriores de la córnea en profundidad.

- Queratoplastia lamelar anterior superficial (QLAS o SALK - *Superficial Anterior Lamellar Keratoplasty*): injerto que respeta el estroma posterior y el endotelio.

Se indica si la patología afecta al 30-50% del espesor corneal anterior.

- Queratoplastia lamelar anterior profunda (QLAP o DALK - *Deep Anterior Lamellar Keratoplasty*): se quita el estroma hasta la membrana de Descemet.

- Queratoplastia de la membrana de Bowman: recientemente se han realizado trasplantes aislados de dicha capa.

○ **Queratoplastia lamelar posterior:** incluye las capas posteriores de la córnea en profundidad, incluyendo la capa endotelial.

- Queratoplastia lamelar endotelial (automatizada) con pelado de la membrana de Descemet (DSEK / DSAEK - *Descemet's Stripping (Automated) Endothelial Keratoplasty*): injerto de endotelio-membrana de Descemet y estroma profundo.

- Queratoplastia descemeto-endotelial (DMEK - *Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty*): injerto de endotelio-membrana de Descemet. No incluye estroma.

3.1.2. Según la posición o localización

Las queratoplastias se pueden clasificar también según la zona de la córnea que se recambia (tabla 1):

- **Central**
- **Periférica:** por ejemplo, en casos de tumores limbares, pterigiones avanzados / recurrentes, adelgazamientos importantes o perforaciones corneales periféricas.

3.1.3. Según la extensión

La clasificación según la extensión puede ser **total**, si se recambia toda la córnea en su diámetro hasta limbo o incluyendo parte de esclera, como los injertos corneoesclerales o esclerocorneales, o bien **parcial**, mucho más frecuente, si se recambia una parte de la córnea sin afectar a todo su diámetro, generalmente la zona óptica central (tabla 1).

3.1.4. Según la forma

La mayoría de las queratoplastias tienen forma *circular*, bien centrales o periféricas, pero en ocasiones los injertos periféricos pueden adoptar formas específicas según los defectos corneales a cubrir: *fusiforme, semiluna o semicírculo, en herradura, en sector de corona, trapezoide...* (tabla 1).

3.2. Clasificación funcional

En función de la finalidad terapéutica, los trasplantes de córnea se dividen en (tabla 1):

- **Queratoplastia óptica**, cuyo fin es la restauración de la transparencia perdida de la córnea, por ejemplo, en el caso de un edema corneal en queratopatía bullosa o en opacidades por leucomas corneales o distrofias.
- **Queratoplastia tectónica**, cuyo fin es la restauración estructural de la córnea alterada, y evitar la pérdida del globo ocular. Por ejemplo, en adelgazamientos corneales importantes o perforaciones, causticaciones, enfermedad de ojo seco severo o inflamación de la superficie ocular ...
- **Queratoplastia refractiva**, para restituir la función óptico-refractiva que se encuentra disminuida en casos de ectasias corneales.
- **Queratoplastia terapéutica anti infecciosa “en caliente”**, en el caso de infecciones microbianas sin respuesta al tratamiento médico (infecciones fúngicas, bacterianas, herpéticas, por *Acanthamoeba*).

3.3. Clasificación inmunológica

Los trasplantes de córnea se pueden dividir según la procedencia del tejido del injerto utilizado.

- **Homoinjerto / Aloinjerto**: cuando el donante es de la misma especie que el receptor, pero son individuos diferentes.
- **Heteroinjerto / Xenoinjerto**: si el donante es de otra especie distinta.
- **Autoinjerto**: si el tejido procede del propio individuo, pudiendo proceder del mismo ojo, o del contralateral.

3.4. Queratoprótesis

Un tipo especial de queratoplastia es la queratoprótesis, en la que se recambia el espesor completo de la córnea dañada por una estructura protésica artificial con función óptica.

Los modelos de queratoprótesis más frecuentemente utilizados utilizan *tejidos biológicos* además de los artificiales (tabla 1):

- **Queratoprótesis de Boston tipo I (B-KPro I):** modelo que consta de dos piezas, una pieza anterior o vástago de PMMA (polimetilmetacrilato) de 6 mm de diámetro, con una zona óptica central (de 3,35 mm y con potencia óptica de 43-44 dioptrías), y una pieza posterior o plato, actualmente de titanio (antiguamente también de PMMA), de 8,5-9,5 mm de diámetro con 16 orificios periféricos para favorecer la nutrición, y un orificio central (de 3,35 mm) donde se encaja la pieza anterior (*click-on*). A modo de sándwich se monta entre ambas piezas un injerto de córnea donante de 8-9,5 mm, con los 3 mm centrales trepanados. Es la queratoprótesis más utilizada hoy en día, con buenos resultados y seguridad a largo plazo.
- **Queratoprótesis de Boston tipo II (B-KPro II):** tiene el vástago más largo, y se implanta a través del párpado superior tras hacer una tarsorrafia completa. Reservada para casos muy avanzados de alteración grave de la superficie ocular con opacidades corneales irreversibles.
- **Osteo-odonto queratoprótesis (OOKP):** consta de un cilindro óptico de PMMA de 4 mm de diámetro montado en una lámina osteodentaria (generalmente canino o premolar). En un primer tiempo se prepara la superficie ocular, reemplazándola con un injerto de mucosa bucal del propio paciente suturado. En un segundo tiempo se prepara la lámina osteodentaria y se monta la prótesis con el cilindro óptico, y se deja almacenada en un bolsillo dérmico a nivel del párpado inferior. En un tercer tiempo

se implanta la lámina de OOKP entre la córnea y el injerto de mucosa, haciendo una trepanación corneal central de 4 mm y extrayendo el cristalino. Actualmente es la queratoprótesis con mayor duración comprobada en estudios.

- **Osteo-queratoprótesis tibial (OKP-T):** consta de un cilindro óptico de PMMA de 4 mm de diámetro montado en una pieza ósea con forma de disco de 10 mm de diámetro (de la tibia del propio paciente), que posee cuatro agujeros para fomentar la biointegración. La técnica quirúrgica es similar a la OOKP en varios tiempos, y los resultados se van asemejando progresivamente.

Otras queratoprótesis no incluyen tejidos biológicos, sino materiales rígidos (plástico, metal, vidrio) o flexibles (polímeros):

- **Queratoprótesis de Moscú (Fyodorov-Zuev, MICOF):** cilindro óptico de PMMA y háptico de titanio.
- **Queratoprótesis de Odessa (“desmontable universal”):** cilindro óptico de PMMA y anillo de tantalio.
- **Queratoprótesis en tapón de champagne de Worst:** de cristal con recubrimiento de platino y cuatro asas de fijación a la esclera de acero inoxidable.
- **Queratoprótesis de Seúl:** óptica central de PMMA (4 mm) insertada en una base de polímero poroso de poliuretano o polipropileno (10 mm), y además con hápticos que permiten doble fijación.
- **Queratoprótesis MIRO Cornea:** polímero hidrófobo rígido denominado BENZ.
- **Queratoprótesis de Chirila (AlphaCor):** pieza única de un material hidrofílico flexible (PHEMA), transparente en la zona central (4,5 mm) y opaca en la periferia, que además es porosa facilitando su biointegración. Se implanta en 2 fases. Actualmente se utiliza en modelo tipo II para implantación lamelar (el tipo I está diseñado para implantación penetrante).

- **Queratoprótesis de Legeais (BioKpro I, II y III):** la última generación, III, tiene óptica de silicona (5 mm) y base porosa de PTFE (10 mm).
- **Queratoprótesis Keralia (KeraKlear):** es la primera plegable e inyectable, de copolímero de poly-HEMA-MMA, con óptica central de 4 mm. Existe una versión afáquica de 60D y otra fáquica/pseudofáquica de 44D.
- **Queratoprótesis de Stanford:** hidrogel poroso Duoptix™.

4. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA QUERATOPLASTIA

4.1. El origen de la queratoplastia durante los siglos XVIII y XIX

La primera referencia histórica del recambio completo de una córnea opacificada fue en 1789 por el oftalmólogo francés Guillaume Pellier de Quengsy^{3,5,6}. Propuso suturar a la esclera un anillo de plata que contenía una delgada lámina de cristal del tamaño de la córnea, como un primer concepto de queratoprótesis, aunque nunca llevó a cabo la cirugía. Describió con detalle el procedimiento, el instrumental, los cuidados postoperatorios y posibles complicaciones.

El término queratoplastia fue acuñado por Franz Reisinger^{3,5,7} a principios del siglo XIX, quien llevó a cabo cirugías experimentales en animales, la gran mayoría fracasados por opacificación o endoftalmitis, y sugirió utilizar córneas de origen animal para sustituir la córnea dañada en humanos.

A finales de la década de 1830, el doctor S.L.L. Bigger^{3,5,8} realizó exitosamente un trasplante corneal penetrante de una gacela a otra gacela que presentaba una herida corneal.

Un poco más tarde, en 1838, el oftalmólogo Richard Sharp Kissam^{3,5,9} trasplantó en Nueva York la córnea de un cerdo de 6 meses en un ojo humano con opacidad corneal,

sin ningún tipo de anestesia y solamente con dos suturas a las 3 y 9 horas, que se retiraron a las 36 horas. Dos semanas tras el procedimiento, la córnea donante se opacificó de nuevo.

No fue hasta 1886, cuando Arthur von Hippel^{3,5,10} llevó a cabo la primera queratoplastia exitosa en un ojo humano. Trasplantó una córnea completa de conejo sobre un lecho receptor lamelar en una paciente joven, mejorando la visión de cuenta dedos a 6/60 (0,1), bajo anestesia con cocaína y antisepsia con yodo. Además, von Hippel fue el inventor del trépano circular.

El primer trasplante corneal de espesor completo que permaneció transparente fue realizado por Eduard Konrad Zirm en 1905^{3,5,11,12}. De una misma córnea donante obtenida mediante enucleación de un ojo ciego traumático, extrajo dos injertos de 5 mm, y bajo anestesia general con cloroformo y asepsia, trasplantó ambos ojos de un mismo paciente con quemaduras oculares. En uno de los ojos, el injerto penetrante permaneció transparente con mejoría de la visión de cuenta dedos a 6/36 (0,16).

Zirm expuso los requisitos fundamentales para una queratoplastia exitosa, aún vigentes, con excepción de las modificaciones y mejoras de la técnica y del instrumental que han ido surgiendo:

- Utilización de tejido donante humano, preferiblemente de jóvenes sanos.
- Utilización del trépano de von Hippel, y de suturas superpuestas.
- Adecuada anestesia.
- Estricta asepsia. Evitar el contacto del antiséptico con la córnea. Protección del injerto en gasas empapadas con suero salino fisiológico.
- Cuidadosa selección de los casos.

4.2. Desarrollo de la queratoplastia en el siglo XX

Durante el siglo XX tuvo lugar el mayor desarrollo de la queratoplastia. El oftalmólogo Vladimir Filatov^{3,5,13} propuso el uso de córneas de donantes cadáver, y realizó más de 800 queratoplastias a partir de la década de 1930, que le permitieron describir problemas técnicos y complicaciones. Además, diseñó varios instrumentos quirúrgicos que contribuyeron al avance de la queratoplastia.

En la primera mitad del siglo XX, varios autores contribuyeron al desarrollo y mejoras de las técnicas quirúrgicas. Destaca el doctor Ramón Castroviejo^{3,5,14,15}, quien realizó estudios detallados de técnicas de trasplante corneal durante los años 30, e innovaciones en el instrumental quirúrgico, así como la implantación de la queratoplastia cuadrada. Richard T. Paton^{3,5} organizó el primer banco de ojos del mundo en 1944.

Paufique y colaboradores^{3,5,16} publicaron en 1948 el artículo “*Les Greffes de la Cornée*”, con referencias a la inmunología corneal, y A. E. Maumenee^{3,5,17} describió el mecanismo de interacción donante-receptor en el injerto corneal.

En la segunda mitad del siglo XX ha tenido lugar el avance de las técnicas de microcirugía, el uso del microscopio quirúrgico, el desarrollo de instrumental de precisión y nuevas suturas, la instauración de bancos de ojos y técnicas de preservación del tejido cornea, y la introducción de terapias inmunosupresoras que han mejorado la supervivencia y disminuido la tasa de rechazo.

En España, el primer trasplante de córnea fue realizado por Ignacio Barraquer en 1940^{3,5}. José I. Barraquer^{3,5,18} introdujo las suturas “borde a borde”, con puntos sueltos o continuas, en sustitución de las suturas superpuestas y el desarrollo del microqueratomo. Joaquín Barraquer^{3,5} creó el primer banco de ojos europeo.

3.3. De la queratoplastia penetrante a las técnicas lamelares

El origen de la queratoplastia lamelar fue simultáneo a la penetrante, tal y como se ha indicado en los apartados previos (von Hippel), pero quedó relegada por el auge de la queratoplastia penetrante en el siglo XX debido a sus mejores resultados y simplicidad quirúrgica. A finales del siglo XX, el desarrollo de instrumental de precisión para la realización de los cortes, el microqueratomo, y los distintos láseres, mejoraron la obtención y preparación del injerto lamelar (SALK y queratoplastia endotelial).

La evolución histórica de la **DALK** ha sido a través de técnicas de disección del estroma en sus capas cercanas a la membrana de Descemet, sin perforar la lámina posterior residual. En 1965, Malbrán^{3,19} presentó la *técnica de pelado* en queratocono, retirando la capa endotelial junto con la membrana de Descemet (posteriormente en 2001 su variante asistida por aire). En 1985, Enrique Arenas Archila^{3,20} propuso inyectar aire con una aguja de 26G por encima de la membrana de Descemet, para posteriormente trepanar parcialmente y diseccionar, y trasplantar una córnea de espesor completo (*disección mediante inyección de aire intraestromal*). En 1994 se publicó la técnica de *hidrodelaminación*, inyectando suero salino, por Sugita y Kondo^{3,21}, con trepanación parcial y queratectomía lamelar. En ambos casos, y algunas de sus modificaciones, se describieron perforaciones de la membrana de Descemet, en ocasiones con necesidad de reconvertir a queratoplastia penetrante. Otras técnicas descritas han sido el *divide y vencerás* (Tsubota y colaboradores^{3,22}, 1998), con bajas agudezas visuales, la técnica de *disección con espátulas* de Melles^{3,23} (1999), que emplea aire rellenando la cámara anterior para visualizar la profundidad de la disección (actuando como un espejo) y utiliza unas espátulas especialmente diseñadas, y la *viscodisección* (Manche y colaboradores)^{3,24}. La técnica de referencia de la DALK, denominada *gran burbuja* o *Big Bubble (BB)*, fue descrita en 2002 por Anwar y Teichmann^{3,25}. Esta técnica de

neumodisección se basa, tras realizar una trepanación parcial de la córnea al 60-80% de profundidad, en inyectar aire en el estroma profundo con una aguja de 27 o 30G, creando un plano de clivaje y formando una cavidad o burbuja desde el centro hacia la periferia. Por debajo queda una fina lámina posterior, que según haya sido la formación de la burbuja, contiene una delgada capa de estroma por delante de la Descemet-endotelio (BB tipo 1, caracterizando la capa predescemética de Dua), o más raramente, exclusivamente por Descemet-endotelio (BB tipo 2, con mayor riesgo de ruptura). Otras variantes han sido la *large bubble* (Behrooz y Daneshgar^{3,26}) y la *small bubble* (Busin^{3,27}). Diferentes instrumentos se han ido creando para la disección (espátulas, cánulas...).

El **trasplante endotelial** se describió por primera vez en 1950 por J. I. Barraquer^{3,4,28} (abordaje anterior), y en 1956 por C.W. Tillett^{3,4,29} (abordaje posterior, siendo la primera queratoplastia endotelial reportada con éxito). El abordaje anterior se desarrolló en 1998 (Jones y Culbertson^{3,4,30}), asistido por microqueratomo para cortar la córnea (Queratoplastia laminar endotelial – *Endothelial Lamellar Keratoplasty o ELK*), pero logró en general escasa mejoría visual y se asoció a complicaciones como doble cámara anterior, crecimiento epitelial bajo el colgajo anterior y astigmatismo irregular. Las técnicas con abordaje posterior consiguieron la restauración de la transparencia corneal recambiando las capas posteriores, convirtiéndose en el abordaje de elección por encima de la queratoplastia penetrante. Gerrit Melles^{3,4,31,32} publicó el primer caso en 1998, con una incisión limbar de 8-9 mm y disección lamelar del estroma profundo con espátulas, reemplazando el tejido con un disco donante con endotelio (Queratoplastia lamelar posterior – *Posterior Lamellar Keratoplasty o PLK*). Progresivamente fue desbancando a la queratoplastia penetrante para el tratamiento de la patología endotelial^{3,4,33}, y se fue reduciendo el tamaño de la incisión corneal a 5 mm con introducción del disco plegado en cámara anterior^{3,4,34}. Basándose en esta técnica, Mark

Terry^{3,4,35-43} desarrolló en Estados Unidos la queratoplastia lamelar endotelial profunda (*Deep Lamellar Endothelial Keratoplasty o DLEK*) creando para ello instrumental específico y utilizando una cámara anterior artificial. Ambas técnicas tenían la desventaja de que los lechos donante y receptor podían ser irregulares, debido a que la disección era manual. Nuevamente Melles^{3,4,44}, en 2004, expuso la maniobra de pelado de la Descemet-endotelio (que incluye una lámina de estroma posterior), conocida como descemetorrexia, con la cual la superficie obtenida era más homogénea y presentaba mejor agudeza visual, y se simplificó el procedimiento. Price y colaboradores^{3,4,45,46} desarrollaron esta maniobra, y denominaron la técnica queratoplastia endotelial con pelado de la Descemet (*Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty o DSEK*), retirando el endotelio y la MD del receptor, y trasplantando endotelio donante con parte del estroma posterior a través de una incisión de 5 mm. Progresivamente se mecanizó este paso utilizando un microqueratomo y una cámara anterior artificial, y se añadió el término automatizado (*Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty o DSAEK*)^{3,4,47,48}, con resultados satisfactorios. Un paso más, fue recambiar exclusivamente el complejo endotelio-Descemet, sin estroma a través de una incisión corneal de 3,5 mm, tal y como desarrolló Melles (*Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty o DMEK*)^{3,4,49}, con resultados excelentes a corto plazo, aunque quirúrgicamente más compleja.

En resumen, en las últimas décadas, al inicio del siglo XXI, la queratoplastia penetrante ha ido dando paso a la implantación de técnicas lamelares, con recambio selectivo de las capas de la córnea dañadas^{3,4,51}. La literatura más reciente refleja que los resultados visuales pueden ser igual de buenos o mejores que los de la queratoplastia penetrante, y conlleva una serie de ventajas con menor riesgo de rechazo, por lo que en la actualidad se prefiere recambiar exclusivamente las capas afectadas. DSAEK y DMEK se prefieren a la queratoplastia penetrante para la patología endotelial, y la DALK para

casos con afectación de las capas anteriores (epitelio, Bowman y estroma). Algunos bancos de ojos proporcionan injertos ya tallados, lo que puede facilitar aún más la progresión de las técnicas lamelares, especialmente la DMEK.

5. VENTAJAS DE LAS TÉCNICAS DE QUERATOPLASTIA LAMELARES FRENTE A LA QUERATOPLASTIA PENETRANTE

5.1. Ventajas de la queratoplastia lamelar endotelial frente a la penetrante

- Evita un procedimiento a cielo abierto.
- Utiliza incisiones pequeñas y generalmente valvuladas.
- Requiere pocas suturas, evitando las complicaciones relacionadas con ellas.
- Defectos refractivos más predecibles. Induce poco astigmatismo, y generalmente defectos bajos y fácilmente corregibles. Induce menor número de aberraciones.
- Rehabilitación visual rápida y con excelentes resultados.
- Reduce el riesgo de rechazo (siendo menor en la DMEK que en la DSAEK).
- Evita los problemas relacionados con hipoestesia corneal en el postoperatorio inmediato.

5.2. Ventajas de la queratoplastia lamelar anterior frente a la penetrante

- Procedimiento a cielo cerrado.
- Respeta el endotelio del receptor: ausencia de rechazo endotelial y menor pérdida de células endoteliales.
- Rehabilitación visual rápida.
- Recuperación anatómica rápida.
- Menor necesidad de tratamiento corticoideo.

- La SALK presenta además sobre la DALK la ventaja de ser menor invasiva, más simple y rápida, e incluso se puede realizar sin suturas. Además, los problemas de la cicatrización injerto-receptor son menores, tiene menos riesgo de rechazo estromal y no hay riesgo de perforar la Descemet.

6. INDICACIONES DE QUERATOPLASTIA

6.1. Queratoplastia penetrante

- Fracaso queratoplastia previa.
- Perforaciones, descemetoceles.
- Queratopatía bullosa pseudo o afáquica avanzada con opacidad estromal.
- Ectasias corneales avanzadas (con gran adelgazamiento, queratoglobo), o con antecedente de *hydrops*.
- Distrofias corneales estromales, con afectación del estroma profundo y opacificación.
- Descompensación corneal (inflamatoria, glaucoma...) con opacidad estromal importante.
- Leucomas corneales profundos.
- Causticaciones.
- Queratopatía neurotrófica.
- Infecciones no controlables con otros tratamientos (queratoplastia “en caliente”).

6.2. Queratoplastia lamelar anterior

Esta técnica quirúrgica se indica en patologías corneales que no afectan al endotelio.

- Opacidades corneales que no afectan al espesor completo de la córnea: leucomas de cualquier origen, *haze* o queratitis laminar difusa tras cirugía refractiva, infiltrados postadenovíricos... (SALK si profundidad igual o inferior a 200 micras y DALK si profundidad > 200 micras).
- Distrofias corneales del estroma anterior o de la Bowman (SALK), y del estroma profundo (DALK).
- Degeneraciones corneales.
- Ectasias corneales (DALK): queratocono, degeneración marginal pelúcida o ectasias secundarias (post cirugía refractiva).
- Descemetocèle (DALK).

6.3. Queratoplastia lamelar posterior

Indicada en patología corneal con afectación del endotelio.

- Queratopatía bullosa pseudo o afáquica.
- Disfunción corneal endotelial por daño inflamatorio o glaucoma.
- Distrofias corneales endoteliales: distrofia endotelial de Fuchs y otras (distrofia polimorfa posterior, distrofia endotelial hereditaria congénita).

6.4. Queratoplastia periférica

Pueden ser lamelares o penetrantes, y en ocasiones el injerto incluye un anillo de tejido escleral (escleroqueratoplastia).

- Pterigion recurrente o múltiple.
- Tumores o lesiones corneales congénitas superficiales (dermoide).
- Perforaciones periféricas.

- Adelgazamientos periféricos: queratitis ulcerosa, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, tras infecciones o causticaciones...

6.5. Queratoplastia de la membrana de Bowman

El trasplante aislado de dicha capa se ha realizado recientemente para estabilizar la progresión del queratocono avanzado (como *inlay* o inclusión), y para el tratamiento de *haze* (opacidades cicatriciales) tras ablación superficial con láser excímer (como superposición o parche, *onlay*).

6.6. Queratoprótesis

Se reservan para casos de fracasos de queratoplastias de forma repetida, o trasplantes con mal pronóstico de entrada.

- Quemaduras químicas o térmicas.
- Enfermedades autoinmunes: Penfigoide ocular cicatricial, síndrome de Stevens-Johnson y de Lyell.
- Tracoma cicatricial ocular.
- Enfermedad de ojo seco severo (Síndrome Sjögren, enfermedad injerto contra huésped).
- Queratopatía neurotrófica severa.
- Fracaso repetido de queratoplastias.
- Anomalías congénitas: aniridia, coristoma, anomalía de Peters...
- Otras situaciones con alto riesgo de fracaso y mal pronóstico (insuficiencia limbar, vascularización extensa, ojo seco, traumatismos...).

7. COMPLICACIONES DE LAS QUERATOPLASTIAS

7.1. Complicaciones de queratoplastias penetrantes

A) Intraoperatorias

- Relacionadas con la anestesia peri o retrobulbar: perforación del globo, hemorragia orbitaria, traumatismo del nervio óptico, o daño de músculos extraoculares.
- Durante la preparación del injerto: pérdida de células endoteliales durante la manipulación, injerto mal centrado, bordes irregulares.
- Durante la trepanación del receptor: trepanación excéntrica, corte irregular o escalonado, sangrado (si lecho vascularizado).
- Lesiones del iris: daño o rotura del iris, sangrado iridiano.
- Lesiones del cristalino: daño de la cápsula anterior.
- Relacionadas por la apertura del globo a cielo abierto: colapso del globo, protrusión del iris y cristalino, hemorragia supracoroidea o expulsiva.
- Complicaciones de las suturas: suturas flojas o muy tensas, nudos no enterrados, dehiscencias y roturas, suturas transfixiantes.

B) Postoperatorias

- De superficie: defecto epitelial persistente.
- Falta de hermeticidad: salida del humor acuoso (*seidel*) por apertura del borde donante-receptor por falta de coaptación o alteraciones en las suturas (flojas, superficiales, perforantes, rotura).
- Reapertura del borde de la queratoplastia, incluso con salida de contenido intraocular.
- Refractivas: astigmatismo inducido alto o irregular.
- Infecciones: queratitis infecciosa del injerto o a nivel de las suturas, absceso, endoftalmitis.

- Recidiva de la patología subyacente: distrofias, herpes, degeneraciones, ectasia.
- Rechazo: epitelial, estromal o endotelial
- Fracaso primario del injerto: injerto edematoso desde el primer día que no llega a recuperar la transparencia.
- Catarata
- Glaucoma
- Midriasis paralítica (síndrome de Urrets-Zavalía): por isquemia del esfínter tras bloqueo pupilar, que conduce a atrofia, sinequias posteriores y pupila fija y dilatada.
- Hipema o sangrado a cámara anterior.
- Epitelización del endotelio y otras estructuras de la cámara anterior.
- Complicaciones vítreo-retinianas.

7.2. Complicaciones de queratoplastias lamelares posteriores o endoteliales

A) Durante la preparación del injerto

- Perforación superficial (ojal o *buttonhole*) del injerto con el microqueratomo en la DSAEK.
- Perforación profunda del lecho corneal con el microqueratomo en la DSAEK.
- Trepanación excéntrica.
- Alteraciones en la disección del complejo Descemet-endotelio en la DMEK: adherencias anómalas al estroma posterior y dificultad en la identificación del plano de clivaje, lo cual puede producir roturas y desgarros.
- Pérdida de células endoteliales.
- Problemas en la transferencia del tejido donante al sistema de inserción, incluso con pérdida del injerto.

B) Durante la cirugía

En cualquier punto de la cirugía

- Sangrado en cámara anterior.
- Vitreorragia a cámara anterior.
- Hiperpresión posterior: por hemorragia coroidea o compresión intraorbitaria (relacionado con técnicas anestésicas), o por paso de fluidos o aire a vítreo.

Durante la descemetorrexis

- Dificultad en el mantenimiento de la cámara anterior, con colapso.
- Hipotensión ocular, especialmente en afáquicos.
- Descemetorrexis incompleta. Restos de membrana de Descemet.
- Migración posterior de fragmentos de Descemet si la descemetorresis es parcheada, en afáquicos.

Durante la inserción del injerto

- Pérdida del injerto, expulsado o arrastrado por la infusión.
- Pérdida excesiva de células endoteliales por la manipulación quirúrgica.
- Dificultades en el despliegue del injerto.
- Dislocación del injerto (incluso posterior con paso a cavidad vítrea en afáquicos), inversión del injerto, descentramiento.
- Pliegues en el injerto.
- Tamaño inadecuado del injerto.

C) Postquirúrgicas

Relacionadas con el injerto

- Fracaso primario: la falta de adherencia o dislocación precoz (primeros días o semanas, hasta los primeros 1-2 meses) puede deberse a la presencia de fluidos (suero,

acuoso, viscoelástico...) en la interfase, o la incapacidad de la bomba endotelial para el drenaje.

- Descentramiento o dislocación parcial del injerto.
- Desprendimiento o dislocación total del injerto.
- Rechazo endotelial.
- Pérdida de células endoteliales a medio-largo plazo.
- Alteraciones de la interfase: presencia de aire o fluidos (suero, viscoelástico, acuoso), restos de la Descemet, restos hemáticos, crecimiento epitelial en la interfase o sobre el endotelio, opacidades en la interfase.
- Pliegues, generalmente periféricos.

No relacionadas con el injerto

- Infecciones
- Glaucoma: por bloqueo pupilar (también síndrome de Urrets-Zavalía), corticoideo o por sinequias anteriores periféricas.
- Complicaciones retinianas: edema macular quístico, desprendimiento de retina o de coroides, hemorragias coroideas

7.3. Complicaciones de queratoplastias lamelares anteriores

7.3.1. DALK

- Pseudocámara o doble cámara anterior: presencia de fluido entre la Descemet-Dua y el estroma donante. Más frecuente en el postoperatorio inmediato, puede ser por microperforación de la capa posterior del receptor, o por incongruencia de las curvaturas o retención de viscoelástico.
- Bloqueo pupilar y síndrome de Urrets-Zavalía.
- Infecciones.

- Rechazo estromal o epitelial.
- Infiltrados subepiteliales.
- Alteraciones de la interfase: pliegues, opacidades, crecimiento epitelial o de neovasos.
- Refractivas: según el tejido residual tras la disección.

7.3.2. SALK

A) Intraoperatorias

- Alteraciones en la preparación del lentículo donante: disco demasiado grueso o fino, perforado, irregular, corte incompleto (pérdida de succión del microqueratomo).
- Alteraciones en la preparación del lecho receptor: lecho irregular, pequeño, descentrado.

B) Postoperatorias

- Superficiales: defecto epitelial persistente y retraso epitelización, relacionadas con suturas, úlceras tróficas, infecciones, rechazo epitelial.
- De la interfase: crecimiento epitelial, neovascular o fibrovascular, infección, opacidades, inflamación.
- Del injerto donante: dislocación precoz o tardía, recidiva de la patología de base, rechazo estromal, necrosis, ectasia.

Refractivas y visuales: defectos refractivos residuales, astigmatismo (especialmente irregular), mala agudeza visual sin causa aparente.

7.4. Complicaciones de las queratoprótesis

7.4.1. Queratoprótesis de Boston

A) Intraoperatorias

- Cualquier complicación de una cirugía a cielo abierto como en la queratoplastia penetrante.
- Alteraciones durante el ensamblaje de la prótesis.
- Trepanación descentrada.

B) Postoperatorias

- Membrana retroprotésica, la más frecuente.
- Glaucoma.
- Necrosis y extrusión de la prótesis.
- Infecciones: queratitis infecciosa, endoftalmitis.
- Inflamación corneal o escleral estéril.
- Defectos epiteliales persistentes.
- Epitelización superficie anterior
- Complicaciones vítreo-retinianas: vitritis estéril, hemorragia vítrea, desprendimiento corioideo, hipotonía, edema macular quístico, membrana epirretiniana.

7.4.2. Osteo-odonto-queratoprótesis y Osteo-queratoprótesis tibial

A) Intraoperatorias

- Durante la preparación del ojo receptor: perforación indeseada de la córnea, alteraciones en el injerto de mucosa bucal (demasiado fino, perforaciones).
- Durante la preparación de la pieza: sangrado durante el tallado de la pieza, necrosis de la pieza, rotura de la pieza. Complicaciones a nivel local en el lugar de extracción.

- Durante la implantación de la pieza: cualquier complicación de una cirugía a cielo abierto, como hemorragia expulsiva.

B) Postoperatorias

- Hemorragia o inflamación en el postoperatorio precoz.
- Hipotonía ocular y desprendimientos coroides.
- Necrosis del injerto mucoso bucal.
- Resorción de la lámina ósea o dental.
- Extrusión de la prótesis.
- Glaucoma, con incidencia alta.
- Infección, endoftalmitis.
- Membrana retroprotésica.
- Desprendimiento de retina.

8. RECHAZO

8.1. Concepto de rechazo corneal inmune

El trasplante de córnea es el trasplante de mayor éxito y con menor frecuencia de rechazo en humanos, ya que se trata de un tejido caracterizado por tener privilegio inmune en condiciones normales. Esta situación se mantiene por la ausencia de vasos sanguíneos y linfáticos, la escasez relativa de células presentadoras de antígenos (APC) maduras en la córnea central, factores inmunomoduladores en el humor acuoso, y la expresión de CD 95L (ligando Fas)⁵¹⁻⁵³.

El rechazo se define como un proceso complejo mediado inmunológicamente, caracterizado por la presentación súbita de edema del injerto con signos inflamatorios en

el segmento anterior, en un injerto previamente transparente durante al menos 2 semanas⁵⁴⁻⁵⁷.

Se caracteriza por al menos uno de los siguientes procesos^{3,54,58,59}:

- Formación de línea de rechazo endotelial y/o epitelial, y banda de rechazo estromal.
- Reacción inflamatoria reciente en cámara anterior con precipitados retroqueráticos.
- Edema corneal, con aumento del grosor corneal, en un injerto previamente transparente.

Otras características del rechazo son:

- Inicio a las 3 semanas o más de la cirugía, con un injerto previamente transparente.
- La inflamación está limitada primariamente al injerto.
- El proceso comienza en el borde del injerto, cerca de los vasos sanguíneos, y avanza hacia el centro hasta afectar a todo el injerto.

La incidencia de rechazo inmune varía en los diferentes estudios, entre un 2,3% y un 68%⁵¹⁻⁵², y supone la principal causa de fracaso del injerto a medio y largo plazo^{51,54}.

8.2. Fisiopatología del rechazo

El rechazo es un proceso complejo de inmunidad celular principalmente mediado por linfocitos T CD4+, en situaciones en las que se pierde el privilegio inmune de la córnea, como por ejemplo si hay vascularización o inflamación⁵⁴. La cascada inmune se inicia a partir del reconocimiento de los antígenos de histocompatibilidad (HLA) del donante como extraños por el sistema inmune del receptor. Los antígenos del donante son procesados por las células APC, tanto del receptor como del donante, los externalizan y los presentan a las células T (los HLA-I son reconocidos por linfocitos T citotóxicos CD8+, y los HLA-II por linfocitos T colaboradores CD4+). Una vez sensibilizado el receptor, los linfocitos CD4+ liberan diferentes factores (incluyendo IL-2) que estimulan

a los linfocitos CD8+, que llevan a cabo la respuesta citotóxica sobre las células que presentan el antígeno externo, y a los linfocitos B, que producen anticuerpos. Los anticuerpos atraen a células inflamatorias como macrófagos, células *natural killer*, y activan la cascada del complemento.

8.3. Factores de riesgo de rechazo

Numerosos factores, tanto del donante como del receptor, pueden influir en el rechazo inmune del injerto⁶⁰⁻⁷⁰. En referencia a los factores de riesgo de rechazo, destaca la aportación del Collaborative Corneal Transplantation Study (CCTS)⁶⁰.

8.3.1. Características del donante

Las principales causas de incompatibilidad inmune dependientes del donante son el HLA (Human Leukocyte Antigen) y el grupo ABO^{51,54,60-62}. La tasa estimada de fracaso por rechazo a los 3 años en casos de alto riesgo encontrada en el CCTS, fue del 30% en el grupo con incompatibilidad ABO, y del 16% en el de compatibilidad ABO^{54,61}, y de fracaso del injerto del 41% y 31%, respectivamente^{61,89}. El CCTS no encontró influencia significativa de la conservación del injerto, diferencias en cuanto al sexo entre donante y receptor, y la causa de muerte del donante⁶⁰. Los tiempos entre la extracción del injerto y las diferentes etapas del proceso de trasplante no influyeron en el rechazo, pero podrían influir en el fracaso⁷¹.

8.3.2. Características del receptor

- **Vascularización del lecho receptor**

Se trata del factor más importante de forma consistente en los diferentes estudios^{51,54,60,62,65,72,73}. La clasificación del riesgo depende de la extensión por cuadrantes, con mayor riesgo de rechazo cuantos más cuadrantes se encuentren vascularizados⁶⁰. En los diferentes artículos clasifican los trasplantes corneales como de

alto riesgo si la vascularización estromal profunda es igual o superior a 2-3 cuadrantes^{51,54,61,71,72,89}.

- **Retrasplantes y episodios previos de rechazo**

Los ojos previamente intervenidos, por fracaso por cualquier causa, tienen mayor riesgo de fracaso que los trasplantes primarios^{54,60,62,89}, así como los ojos con al menos un episodio de rechazo^{54,61,65,74-79,89}. Según el CCTS, el riesgo de rechazo es 1.2 veces superior para cada injerto sucesivo^{51,61}.

- **Condiciones sistémicas y locales preexistentes**

Determinadas enfermedades de la superficie ocular o patología sistémica con afectación inflamatoria ocular (síndrome de Stevens-Johnson, penfigoide ocular, ojo seco severo, quemaduras químicas o por radiación, parálisis facial, dermatitis atópica...), queratitis infecciosa activa (fúngica, bacteriana, vírica), y enfermedad herpética preexistente, influyen en el peor pronóstico y alto riesgo de rechazo de un trasplante corneal^{51,54,61,62,65,70,72,74-76,78-80,89}. El glaucoma pre-existente se ha asociado fuertemente al fracaso⁶⁰, pero hay una menor evidencia en su asociación con el rechazo, aunque sí se ha sugerido una asociación⁸⁹. Otras situaciones como la presencia de sinequias anteriores^{51,54,60,81,89}, cirugía previa reconstructora del segmento anterior^{51,54,80}, y otras cirugías (especialmente de glaucoma)⁵¹ también se relacionan.

- **Factores del injerto**

El tamaño del injerto se ha relacionado con el rechazo, con mayor riesgo en diámetros superiores a 8 mm, e injertos excéntricos o cercanos a limbo^{3,54,60,62,81}. Se ha relacionado con la cercanía de los vasos limbares y, más recientemente, con la presencia de células de Langerhans en la córnea periférica³.

- **Factores postoperatorios**

Algunos estudios encuentran relación entre el aflojamiento de suturas y rechazo, así como otras situaciones que pueden llevar a ulceración corneal y vascularización como entropión, triquiasis, o defectos epiteliales por suturas no enterradas^{54,74,78,79,82}.

- **Edad y sexo**

Se ha encontrado un riesgo incrementado de rechazo en pacientes jóvenes (< 40 años) y pediátricos, ya que poseen un sistema inmune más activo^{51,54,60,74,75,78,84-87,89}. Además, los pacientes pediátricos tienen mayor incidencia de alteraciones de las suturas. Algunos estudios han encontrado mayor riesgo de fracaso y rechazo en trasplantes de un donante masculino a receptor femenino, pero no a la inversa ni entre pacientes masculinos⁸⁸. Sin embargo, el CCTS no encontró diferencias respecto al sexo, como se ha mencionado anteriormente⁶⁰.

8.4. Tipos de rechazo y clínica

8.4.1. Rechazo epitelial

Generalmente asintomático o con leve inflamación, y autolimitado. Se forma una línea de rechazo epitelial, que comienza en la periferia del injerto y se va extendiendo hacia el centro. Se reemplaza el epitelio donante por detrás de la línea de rechazo por epitelio receptor. En ocasiones aparecen puntos de Kaye o infiltrados epiteliales superficiales cerca de las suturas, y progresan también hacia el centro. Puede asociarse a defectos epiteliales persistentes y asociarse a otros tipos de rechazo. No presenta edema estromal ni precipitados queráticos. El tiempo medio de aparición es alrededor del tercer mes postoperatorio.

8.4.2. Rechazo estromal hiperagudo

Aparición súbita de opacidad estromal de espesor completo (*haze*) periférica con progresión rápida hacia el centro de la córnea (24-48 horas). Comienza con hiperemia ciliar e ingurgitación de los vasos, con neovascularización estromal importante a medida que progresa, y pérdida del epitelio. Simula un absceso corneal de toda la córnea vascularizada, no asociado a hipopion. En casos severos puede provocar necrosis, descemetocele e incluso perforación.

8.4.3. Rechazo estromal crónico

Caracterizado por infiltrados subepiteliales en el botón donante, similares a los postvirales, sin hiperemia conjuntival. Generalmente tiene buena respuesta al tratamiento corticoideo.

8.4.4. Rechazo endotelial o rechazo focal crónico

Es la forma más frecuente y sintomática, con mayor disminución visual. El ojo se presenta con inflamación del segmento anterior, con hiperemia, reacción inflamatoria en cámara anterior leve o moderada, y precipitados retroqueráticos. Estos precipitados pueden ser difusos o formar una línea de rechazo endotelial de Khodadoust (línea K), comenzando en la periferia, generalmente cerca de neovasos, y avanzando hacia la córnea central. Además, se acompaña de edema estromal y pliegues en la Descemet, también difusos o localizados. Puede ser reversible o irreversible según la respuesta al tratamiento. El tiempo medio de aparición es alrededor de los 8 meses, aunque puede presentarse tanto precoz como tardíamente.

8.4.5. Rechazo en retrasplantes

El rechazo en sucesivos injertos presenta algunas características particulares:

- Puede presentarse precozmente en las primeras 2 semanas postoperatorias por sensibilización previa, pero generalmente se produce a las 4 semanas.

- Puede estar ausente la línea K a pesar de una intensa actividad inflamatoria en cámara anterior.
- Se afecta el borde de la córnea receptora y no exclusivamente el injerto donante.
- Existe mayor riesgo de fracaso a pesar del tratamiento adecuado.
- Se necesita una terapia corticoidea prolongada para su manejo.

8.5. Tratamiento del rechazo

8.5.1. Corticoides

Siguen siendo el *gold standard* en el tratamiento del rechazo inmune, pero hay que tener en cuenta sus efectos adversos.

- **Tópicos**

Poseen buena penetración intraocular y efecto antiinflamatorio e inmunosupresor. La frecuencia de aplicación en el rechazo agudo es horaria, y posteriormente se debe ajustar y descender gradualmente una vez esté controlado⁵⁴. Se puede realizar también una inyección de triamcinolona periocular.

- **Sistémicos**

Reducen los linfocitos T e inhiben su proliferación, de forma oral o intravenosa. Su administración debe asociarse siempre a corticoides tópicos. La dosis oral inicial más utilizada como profilaxis del rechazo son 60-80 mg diarios, según el peso, desde el primer día postoperatorio, con descenso gradual hasta el primer año⁹⁰. La dosis vía oral para el tratamiento del rechazo agudo tiene que ser más alta, y no disminuirse hasta el control del rechazo, de forma progresiva⁵⁴.

- **Pulsos intravenosos**

La administración de una dosis única de 500 mg de metilprednisolona intravenosa, produce linfopenia, fundamentalmente de los T, con duración hasta 48 horas. Parece ser

igual de efectiva que la administración oral en el tratamiento del rechazo endotelial severo. Un segundo pulso a las 24-48 horas no parece aportar mayor beneficio. El efecto antiinflamatorio tiene mayor duración, hasta 4-7 días. Generalmente se utiliza de forma profiláctica en casos de alto riesgo con córneas vascularizadas o rechazo previo^{54,90}.

8.5.2. Inmunosupresores

- **Ciclosporina A**

Antibiótico macrólido aislado del hongo *Tolypocladium inflatum*, que posee actividad inmunomoduladora de los linfocitos T. Actúa inhibiendo la vía de la interleukina 2, disminuyendo la síntesis de numerosas citoquinas pro-inflamatorias, que resultan en una inhibición de la diferenciación de los linfocitos T *helper* y citotóxicos. Se puede administrar de forma tópica o sistémica por vía oral, para la prevención y tratamiento del rechazo inmune.

Por vía tópica la concentración puede variar entre 0,5%, en casos con lechos de bajo riesgo, a 1-2%, y generalmente se combina con la terapia corticoidea tópica. Su papel es más preventivo, siendo efectiva en disminuir el riesgo de rechazo en los casos de alto riesgo^{54,89}.

Por vía oral hay que tener en cuenta los numerosos efectos secundarios, el coste del fármaco y que no ha demostrado un claro beneficio como tratamiento del rechazo sobre los corticoides. Algunos estudios han mostrado que puede mejorar la supervivencia de queratoplastias de alto riesgo y disminuir la tasa de rechazo. Sin embargo, en otros no ha demostrado disminuir la incidencia de rechazo y fracaso a largo plazo en queratoplastias penetrantes⁸⁹. La dosis recomendada de ciclosporina oral en el rechazo agudo es de 15 mg/kg/día los primeros dos días, seguido de 7,5 mg/kg/día otros dos días, y posteriormente ajuste de dosis para mantener niveles en sangre de 100-200 microgramos/l, hasta 6 meses tras la resolución del rechazo agudo⁵⁴.

La combinación de pulsos de metilprednisolona intravenosa y ciclosporina oral ha demostrado revertir el rechazo agudo, y puede proteger de futuros episodios⁵⁴.

- **Azatioprina**

Es un agente citotóxico que, administrado por vía oral en dosis de 1-2 mg/kg/día junto con corticoides tópicos, resulta efectivo en las fases más tempranas del rechazo, y además reduce la necesidad de corticoides sistémicos⁵⁴. Su utilización en la prevención del rechazo está limitada por los efectos secundarios, y se reserva para casos resistentes asociado a ciclosporina A (o tacrolimus)⁸⁹.

- **Tacrolimus**

Antibiótico macrólido aislado del hongo *Streptomyces tsukubaensis* con actividad inmunosupresora más potente que la ciclosporina (25-100 veces), con un mecanismo de acción similar, y con menos efectos secundarios. Inhibidor específico de los linfocitos T. Ha demostrado efectividad y seguridad en la prevención del rechazo en casos de alto riesgo, con dosis de 0,16 mg/kg/día⁵⁴, utilizando una dosis media diaria sistémica de 4,4 mg (rango 2-12 mg)^{54,90}. En estudios publicados ha demostrado globalmente una mejor supervivencia del injerto en ojos tratados con tacrolimus, en cuanto a la tasa de rechazo y presencia de rechazo irreversible, especialmente en injertos de alto riesgo⁹⁰. En estudios animales ha demostrado inhibir la neovascularización corneal⁹⁰⁻⁹². Por vía tópica, 2-4 veces al día a una concentración del 0,03%, se ha utilizado como segunda línea inmunosupresora en el tratamiento de casos de alto riesgo, aunque también en casos normales, por detrás de la ciclosporina⁹⁰. También por vía tópica podría ser más potente que la ciclosporina A en la prevención del rechazo⁸⁹.

- **Otros**

Micofenolato de mofetilo y rapamicina suponen una alternativa efectiva para inmunosupresión de queratoplastias de alto riesgo, especialmente para mantenimiento a largo plazo⁸⁹.

- Micofenolato de mofetilo: inhibidor selectivo de la proliferación de linfocitos B y T. Se han descrito altas tasas de ausencia de rechazo a medio y largo plazo (superiores al 80%), con menos efectos secundarios que con ciclosporina A⁸⁹⁻⁹⁰.
- Rapamicina: macrólido aislado del hongo *Streptomyces hygroscopicus*, con mayor potencia que ciclosporina A y tacrolimus⁵⁴. No presenta nefrotoxicidad. En estudios a corto plazo, no se ha presentado reacción inmune en ojos tratados con rapamicina, y a largo plazo se ha encontrado una baja incidencia de rechazo, siendo además reversible en la mayoría⁹⁰.

9. REVISIÓN DE LA LITERATURA

9.1. Estudios epidemiológicos de queratoplastias

Existen publicadas varias series de queratoplastias en distintos países de Europa, Oceanía, América, y Asia a partir de la década de 1980, con números variables desde 138 queratoplastias penetrantes realizadas a lo largo de 10 años en Corea del Sur⁹³ y 645 queratoplastias de todas las técnicas en la serie de Nepal⁹⁴, hasta 459.529 en Estados Unidos⁹⁵. La mayoría son seguimientos a largo plazo a 10, 15, 20, e incluso 25 años, y algunas a medio-largo plazo durante períodos de tiempo desde 3 a 8 años. En estos estudios, todos ellos retrospectivos (a excepción de los dos estudios del medio-oeste americano con recogida de datos retrospectiva y prospectiva^{96,97}), se pone de manifiesto la constante evolución de las queratoplastias desde finales del siglo XX hasta la

actualidad, con la progresiva implantación de las técnicas lamelares sobre la queratoplastia penetrante desde los años 2006-2007, y el cambio en las indicaciones de queratoplastia. Las causas de indicación, además, difieren según las distintas regiones geográficas.

Las series más antiguas se realizaron en Estados Unidos desde los años ochenta, con seguimiento a 15 y 20 años⁹⁶⁻⁹⁸, una en Taiwan a lo largo de 12 años⁹⁹, y otra en la India¹⁰⁰ durante 8 años, todas ellas únicamente sobre queratoplastias penetrantes. La serie a más largo plazo es de Nueva Zelanda, sobre un período de tiempo de 25 años¹⁰¹.

En **Europa**, la mayor serie corresponde a Alemania (Flockerzi, 2018¹⁰²), con 78.165 queratoplastias realizadas de 2001 a 2016, en la que analizan los cambios y tendencias en trasplantes corneales. El número de queratoplastias anuales se ha multiplicado por 1.5 a lo largo de estos 15 años, y se ha producido un cambio de la queratoplastia penetrante a las lamelares desde 2006, fundamentalmente a expensas de las endoteliales.

En Reino Unido, otro gran estudio muestra los cambios en técnicas e indicaciones de queratoplastia durante 10 años, de 1999 a 2009 (Keenan, 2012¹⁰³). La causa más común de trasplante corneal es el fracaso endotelial, que incluye queratopatía bullosa pseudofáquica, afáquica, y distrofia endotelial de Fuchs. El segundo motivo de indicación de queratoplastia es el queratocono, seguido de los retrasplantes. Otros dos estudios publicados con anterioridad, incluyeron las queratoplastias penetrantes realizadas en el Hospital Oftalmológico Wills de Londres durante 5 años, en dos períodos de tiempo, desde enero de 1996 a diciembre de 2000 (Cosar, 2002¹⁰⁴), y desde enero de 2001 a diciembre de 2005 (Ghosheh, 2008¹⁰⁵). La primera indicación de queratoplastia penetrante fue la queratopatía bullosa pseudofáquica (27,2% en 1996-2000 y 28,4% en 2001-2005), y en segundo y tercer lugar los retrasplantes (18,1% en 1996-2000 y 22% en

2001-2005) y el queratocono (15,4% en 1996-2000 y 16% en 2001-2005), respectivamente. La distrofia endotelial de Fuchs ocupó el cuarto puesto, disminuyendo desde un 15,2% en el primer período a un 10,8% en el segundo.

La serie italiana (Frigo, 2015¹⁰⁶) procede de los datos de los injertos corneales distribuidos por la Fundación del Banco de Ojos de Veneto, que distribuye más de 2000 tejidos corneales anualmente por todo el país, aproximadamente el 40% de los trasplantes corneales que se realizan en Italia. Los resultados corresponden a 13.173 queratoplastias realizadas en Italia desde enero de 2002 a diciembre de 2008, con 10.742 (81,5%) queratoplastias penetrantes, 1.644 (12,5%) queratoplastias lamelares anteriores y 787 (6%) queratoplastias endoteliales. La principal causa de trasplante de córnea fue el queratocono, seguido de las reintervenciones, y en tercer lugar de la queratopatía bullosa pseudofáquica.

En **Oceanía** existen dos estudios con la base de datos electrónica del Banco Nacional de Ojos de Nueva Zelanda. El primero (Cunningham, 2012¹⁰⁷), se realizó con los datos de las 2.205 queratoplastias realizadas entre los años 2000 y 2009, con una media anual de 220 trasplantes, tanto en el sector público como privado. Recientemente, en 2017 se presentaron los resultados a lo largo de 25 años, desde 1991 hasta 2015 inclusive (Kim, 2017¹⁰¹), con 5574 queratoplastias realizadas con todas las técnicas, mostrando un incremento del número de trasplantes realizado anualmente desde 89 en 1991 hasta 290 en 2015. La queratoplastia penetrante fue la más frecuentemente realizada en todo este período, pero disminuyó desde prácticamente el total de cirugías en 1991 (98,9%), hasta un 60,3% en el último año. En ambos estudios, la primera causa de queratoplastia fue el queratocono, con una alta prevalencia descrita en población maorí y de islas del Pacífico, seguido de los retrasplantes y de la queratopatía bullosa tras cirugía de catarata.

El Registro de Injertos Corneales Australiano emite informes actualizados de su base de datos desde mayo de 1985, con más de 18.000 injertos, indicando el total de queratoplastias registradas y por técnica quirúrgica, el número de las mismas con seguimiento a diferentes intervalos de tiempo (desde inferior a 1 año, hasta igual o superior a 20 años), así como el número de fracasos. El informe del año 2007 (Williams, 2007¹⁰⁸), con censo del 1 de septiembre de 2006, consta de 18.205 queratoplastias totales, 17.090 penetrantes (94%), 1.013 lamelares (5,5%) y 102 limbares (0,5%). Las principales indicaciones de QPP fueron el queratocono (32%), queratopatía bullosa (26%), retrasplantes (19%), distrofias corneales (7%), y herpes (4%). En las queratoplastias lamelares, la principal indicación fue un pterigion (19%), seguido de úlceras corneales y alteraciones de la esclera (14%, respectivamente), retrasplantes (13%), queratocono (12%), neoplasias (7%), leucomas y opacidades (6%), degeneraciones corneales (3%), efectos de radioterapia (2%), distrofias corneales (1%), queratopatía bullosa pseudofáquica / edema corneal (1%), y otros. Presenta datos de supervivencia con curvas de Kaplan-Meier y probabilidad de supervivencia a diferentes períodos de tiempo.

Tabla 2. Indicaciones de queratoplastia. Estudios publicados en la literatura I. Europa y Oceanía.

País Autor	N	Publicación	Período de estudio	Técnicas	Indicaciones
Europa					
Inglaterra Cosar <i>et al.</i>	1.529	2002	1996 - 2000	QPP	QBP, retrasplante, KC, Fuchs, leucoma/cicatrización
Inglaterra Ghosheh <i>et al.</i>	1.162	2008	2001 - 2005	QPP	QBP, retrasplantes, KC, Fuchs
Reino Unido Keenan <i>et al.</i>	22.779	2012	1999 - 2009	Todas	Fracaso endotelial (QBP, QBA y Fuchs), KC, retrasplante, queratitis infecciosa (incluye herpes), opacificación estromal
Italia Frigo <i>et al.</i>	13.173	2015	2002 - 2008	Todas	KC, retrasplante, QBP, Fuchs, leucoma/cicatrización
Alemania Flockerzi <i>et al.</i>	78.165	2018	2001 - 2016	Todas	2016: Fuchs, QBP, retrasplante, KC, cicatrización
Oceanía					
Australia Williams <i>et al.</i>	18.205	2007	Enero 1985 - Sept 2006	Todas	QPP: KC, QB, retrasplante, distrofias, herpes Lamelar: pterigion, úlceras corneales, alteraciones esclerales, retrasplante, KC, neoplasias, leucomas/opacidades, degeneraciones corneales, RT, distrofias, QBP, otros
Nueva Zelanda Cunningham <i>et al.</i>	2.205	2012	2000 - 2009	Todas	KC, retrasplante, QBP/QBA, distrofias, queratitis, trauma
Nueva Zelanda Kim <i>et al.</i>	5.574 2006-2010: 1.177	2017	1991 - 2015	Todas	KC, retrasplante, QBP/QBA, Fuchs, queratitis, trauma

QPP: queratoplastia penetrante; QBP: queratopatía bullosa pseudofáquica, QBA: queratopatía bullosa afáquica; KC: queratocono; RT: secuelas de radioterapia.

Los estudios de **América del Norte** están hechos sobre poblaciones de Canadá, tanto en la zona de British Columbia como de Ontario, y Estados Unidos, bien con datos del banco de ojos americano a nivel de todo el país, o sobre determinadas regiones.

En el año 2000 (Dobbins, 2000⁹⁶), se presenta una serie de 4.217 queratoplastias penetrantes realizadas en un hospital del medio-oeste americano (Indianápolis, Indiana, Estados Unidos) desde 1982 hasta 1996. La queratopatía bullosa pseudofáquica fue la principal indicación (31,5%), en su mayoría por lentes intraoculares de cámara anterior (73%), 21% por lentes de cámara posterior y un 6% por LIO de anclaje iridiano. El segundo motivo fue la distrofia endotelial de Fuchs (23,2%), seguido del queratocono (11,4%), cicatrización corneal (11,2%), injerto previo fracasado (8,9%) y queratopatía bullosa afáquica (7,5%). Posteriormente, vio la luz un estudio de supervivencia a largo plazo (Thompson, 2003⁹⁷) en el mismo hospital y para el mismo período de tiempo, en 3.640 queratoplastias penetrantes primarias y 352 retrasplantes, sin incluir queratoplastias tectónicas ni aquellas penetrantes por ulceraciones marginales. Las tres principales

indicaciones de queratoplastia fueron las mismas. Estos dos estudios del mismo centro hospitalario del medio-oeste americano son los únicos con recogida de datos prospectiva, además de retrospectiva, aunque el análisis fue retrospectivo. La recogida de datos prospectiva fue desde 1986 y 1989, respectivamente.

El Centro Oftalmológico de la Universidad de Duke (Carolina del Norte, Estados Unidos), publicó una serie retrospectiva de 696 queratoplastias penetrantes realizadas en tres períodos de dos años, 1980-1981, 1990-1991, y 2000-2001, para mostrar las tendencias a lo largo de las diferentes décadas (Kang, 2005⁹⁸). La primera causa en todos los períodos fueron los retrasplantes, con incremento de su porcentaje del 10,8% en 1980-1981, al 19% en 1990-1991, y al 27% en 2000-2001. La segunda causa fue la queratopatía bullosa, que varió del 19,4% al 20,6%, para disminuir al 16,7%, respectivamente. En tercer lugar, se situó la distrofia de Fuchs (15,6%, 13%, y 23,8%, respectivamente), en cuarto lugar, el queratocono (13,4%, 8,2%, y 11,8%, respectivamente), y en quinto las cicatrices corneales (7%, 8,9% y 10,7%, respectivamente).

La Academia Americana de Oftalmología (Park, 2015⁹⁵), realizó una revisión a 10 años, desde 2005 a 2014, a partir de los informes anuales de la Asociación del Banco de Ojos de América, de 459.529 trasplantes de córnea, suponiendo la mayor serie de queratoplastias publicada. El número total de queratoplastias anuales para todas las técnicas se mantuvo estable durante los 10 años. Las indicaciones de trasplantes cambiaron a lo largo de este período de tiempo, pasando de ser la queratopatía bullosa pseudofáquica la primera indicación de queratoplastia en 2005, a ser la segunda en 2014, siendo la distrofia endotelial de Fuchs la primera causa en el último año para cualquier técnica. En esta revisión se resume la tendencia que se produce a nivel mundial a partir de los años 2006-2007, con la evolución y el boom de las queratoplastias lamelares, incrementándose significativamente el número de queratoplastias endoteliales realizadas

anualmente desde 2006, y disminuyendo las queratoplastias penetrantes desde el 2005 hasta el 2014. En el informe previo de 1980 al 2004 (Darlington, 2006¹⁰⁹), más del 95% de los injertos fueron penetrantes, y en el 2005 casi un 95%. En el año 2006, el 84,4% de las queratoplastias fueron penetrantes, y en el 2007 el 69,4%. El porcentaje de queratoplastias lamelares anteriores fue del 1,8 y 1,9% para esos años, respectivamente. Las endoteliales fueron un 13,5% y un 28,2%, respectivamente, y no hubo datos disponibles de las queratoprótesis realizadas. En el último año del estudio, 2014, las penetrantes representaron un 41,5%, las lamelares anteriores un 2%, la DSAEK un 49,7%, la DMEK un 6,2%, y la queratoprótesis un 0,6% de las cirugías.

La división de Ontario del Banco de Ojos de Canadá ha generado dos publicaciones. La primera (Boimer, 2011¹¹⁰), incluye los tejidos corneales desde el 1 de julio del 2000 hasta el 30 de junio del 2009, con 7.755 queratoplastias. Las principales indicaciones fueron el edema corneal pseudofáquico (28,3%), los retrasplantes (21,5%), Fuchs (16,6%), y queratocono anterior (13,8%). En el último año, las reintervenciones pasaron a ser la primera causa. A partir del 2006 aumentó la proporción de DSAEK realizadas, progresivamente reemplazando a la queratoplastia penetrante para el tratamiento de la queratopatía bullosa pseudofáquica y la distrofia de Fuchs. El segundo artículo (Zhang, 2013¹¹¹), recoge las 3.151 queratoplastias realizadas desde el 1 de julio de 2009 hasta el 30 de junio del 2012, combinando con los datos del estudio anterior, hasta un total de 10.906 queratoplastias. Para el análisis, dividieron en dos períodos de tiempo, 2000-2006 y 2006-2012, dado que fue en el año 2006 cuando las técnicas lamelares fueron ampliamente implementadas. Desde el año 2009, la distrofia de Fuchs se convirtió en la principal causa. Del 2006 al 2012 hubo un incremento significativo en el número de DSAEK, y un descenso significativo de queratoplastias penetrantes.

En el Banco de Ojos de la Columbia Británica canadiense se llevó a cabo una revisión retrospectiva durante 10 años (Tan, 2014¹¹²), desde enero de 2002 hasta diciembre de 2011, con 4.843 trasplantes. La distrofia de Fuchs fue la primera causa (18,9%), seguida de queratopatía bullosa (17,4%), retrasplantes (17,1%) y queratocono (15,5%). La técnica mayoritaria fue la queratoplastia penetrante (86,5%), con un descenso significativo de la misma, e incremento significativo de la DSAEK desde el 2007.

Tabla 3. Indicaciones de queratoplastia. Estudios publicados en la literatura II. Norteamérica (Estados Unidos y Canadá).

País Autor	N	Publicación	Período de estudio	Técnicas	Indicaciones
América del Norte					
Estados Unidos Dobbins <i>et al.</i>	4.217	2000	1982 - 1996	QPP	QBP, Fuchs, KC, leucoma/cicatrización, retrasplante, QBA
Estados Unidos Thompson <i>et al.</i>	3.992	2003	1982 - 1996	QPP, no incluye tectónicas ni QPP periféricas	QBP, Fuchs, KC, retrasplante, leucoma/cicatrización, QBA
Estados Unidos Kang <i>et al.</i>	696 1980-81: 186 1990-91: 316 2000-01: 374	2005	1980 - 2001 en periodos de 2 años 1980 - 1981 1990 - 1991 2000 - 2001	QPP	Retrasplante, Fuchs, QBP/QBA, KC, leucoma/cicatrización
Canadá Ontario Boimer <i>et al.</i>	7.755	2011	2000 - 2009	Todas	QBP, retrasplante, Fuchs, KC 2009: retrasplante, QBP, Fuchs, KC
Canadá Ontario Zhang <i>et al.</i>	10.906 2009-2012: 3.151	2013	2000 - 2012 Específicamente Julio 2009 - Junio 2012	Todas	2009-2012: Fuchs, QBP, retrasplante, KC
Canadá British Columbia Tan <i>et al.</i>	4.843	2014	2002 - 2011	Todas	Fuchs, QBP/QBA, retrasplante, KC
Estados Unidos Park <i>et al.</i>	459.529 2006: 44.747 2006: 50.122 2014: 46.513	2015	2005 - 2014	Todas	Global: QBP, KC, Fuchs, retrasplante En 2014: Fuchs, QBP, KC, retrasplante

QPP: queratoplastia penetrante; QBP: queratopatía bullosa pseudofáquica, QBA: queratopatía bullosa afáquica; KC: queratocono.

En países del **Medio-orient**e y **Asia**, la serie más antigua es del sur de la India, (Dandona, 1997¹⁰⁰), donde las principales indicaciones de queratoplastia penetrante en 222 casos, fueron la cicatrización corneal (28,1%), las reintervenciones (17,1%), la queratitis infecciosa activa (12,2%), la queratopatía bullosa afáquica (11,8%) y pseudofáquica (10,6%), las distrofias corneales (8,4%), incluyendo Fuchs (1,2%), y el queratocono (6%).

En el norte de la India (Sony, 2005¹¹³), la primera causa también fue la cicatrización corneal (38%), pero la queratitis infecciosa aguda fue más frecuente (28,4%) que los retrasplantes (11,5%). El cuarto y quinto lugar también estaba ocupado por la queratopatía bullosa afáquica (7,3%) y pseudofáquica (6,2%), y por último las distrofias corneales (3,85%). La etiología de los ojos con cicatrización fue en primer lugar un leucoma tras una queratitis infecciosa resuelta (19,8%), seguido de leucomas traumáticos (16,7%).

En el Hospital Universitario de la Universidad Nacional de Taiwan (Chen, 2001⁹⁹), con 770 queratoplastias penetrantes realizadas a lo largo de 12 años, las indicaciones fueron, por orden decreciente, cicatrices corneales (27,9%), retrasplantes (21%), queratitis aguda necrotizante y ulcerativa (17,9%), queratopatía bullosa (17,6%), distrofia de Fuchs (4,5%), y queratocono (2,5%).

Xie y colaboradores, presentaron las indicaciones de queratoplastia penetrante en el Norte de China (Xie, 2007¹¹⁴). Desde 1997 hasta 2002 se realizaron 1.702 QPP en el Instituto Oftalmológico de Shandong, y la principal causa fue una queratitis infecciosa (31%, más frecuentemente fúngicas, y además bacterianas y por *acanthamoeba*), seguida de queratitis herpética por herpes simple (18%). Otros diagnósticos fueron la cicatrización corneal (16%), queratocono (13%), queratopatía bullosa (7%), retrasplantes (5%), y distrofias/degeneraciones corneales (4%). El porcentaje de QPP por queratocono y queratopatía bullosa se incrementó significativamente en el período de estudio, y el herpes y la cicatrización corneal disminuyeron. Además, dos años más tarde publicaron los cambios en los procedimientos de queratoplastia a lo largo de 12 años, desde enero de 1996 hasta diciembre de 2007 (Xie, 2009¹¹⁵), donde se realizaron un 70,7% (3.758) de queratoplastias penetrantes y un 29,3% (1.558) de lamelares, con tendencia significativa a un incremento en la ratio queratoplastia lamelar / penetrante ($p = 0,000$). En el período

de tiempo 2005-2007, la ratio de queratoplastias lamelares versus penetrantes fue 38,2% y 61,8%, respectivamente, mientras que al principio del estudio (1996-1998) fue 24% y 76%, respectivamente. En el último período de tiempo, la primera y segunda causa de queratoplastia, tanto lamelar como penetrante, fueron las queratitis supurativas (fúngicas, bacterianas y por amebas) y el queratocono, respectivamente. La tercera indicación en penetrantes fue la queratopatía bullosa, y en lamelares las queratitis virales y otras (herpes, úlcera de Mooren, queratitis estromal). Posteriormente, vio la luz otro estudio en el mismo centro hospitalario (Wang, 2011¹¹⁶), con las 875 queratoplastias penetrantes realizadas entre junio de 2005 y mayo de 2010 (61,6% del total de queratoplastias realizadas en dicho período de tiempo), comparando las indicaciones con su estudio previo de 1997-2002. La queratitis infecciosa continuó siendo la primera indicación (31,7%, 325 casos), y el herpes la segunda (19,1%, 167 casos). El resto de diagnósticos fueron queratocono (11,2%, 98 casos), queratopatía bullosa (8,5%, 74 casos), y retrasplante (6,7%, 59 casos). La cicatrización corneal pasó del tercer lugar en 1997-2002 al último en 2005-2010 (4,8%, 42 casos). Respecto a las queratitis infecciosas, destaca el aumento significativo de aquellas con etiología bacteriana de un 4,6% en 1997-2002, a un 13,5% en 2005-2010 ($p = 0,000$), y de *Acanthamoeba* de un 0,9% a un 2,5%, respectivamente, aunque no significativo ($p = 0,071$). El porcentaje de queratitis fúngica fue el más frecuente y se mantuvo estable (65,9% y 65,2%, respectivamente, $p = 0,849$).

En el este de China (Zhang, 2005¹¹⁷), la cicatrización corneal fue la principal causa de realización de queratoplastia penetrante en más de la mitad de los casos (55,9%), incluyendo leucomas tras queratitis viral pasada (19,2%) y leucomas tras quemadura química o térmica (13,1%). Otras indicaciones, por orden de frecuencia, fueron la queratopatía bullosa (12,2%) y queratitis ulcerativa / necrotizante aguda (12,2%),

retrasplantes (10,5%), queratocono (5,7%), y distrofias corneales sin incluir Fuchs (3,8%).

En Irán, Kanavi y colaboradores han presentado dos grandes estudios con los datos de los bancos de ojos del país. El primero, con 19.668 queratoplastias penetrantes entre 1994 y 2004 (Kanavi, 2007¹¹⁸), y el segundo, con 47.129 queratoplastias de todas las técnicas entre 2006 y 2013 (Kanavi, 2016¹¹⁹). La principal causa en ambas series fue el queratocono (34,5% y 45,3%, respectivamente). Sin embargo, la segunda causa difiere entre la cicatrización y opacidad corneal en el estudio más antiguo (18,7%) y la queratopatía bullosa en el más reciente (18,2%). La tercera indicación fue la queratopatía bullosa pseudofáquica en 1994-2004 (9,2%) y la cicatrización en 2006-2013 (15,2%). En el primer estudio 1994-2004, hubo un incremento significativo en la tasa de queratocono y queratopatía bullosa pseudofáquica, y un descenso de la afáquica ($p < 0,001$). A lo largo del último período de tiempo (2006-2013), hubo un incremento significativo en la frecuencia de queratopatía bullosa ($p = 0,001$) y fracaso del injerto ($p = 0,025$), y una disminución significativa de la cicatrización y opacidad corneal ($p = 0,012$). Sin embargo, la prevalencia de queratocono, queratitis infecciosa y distrofias corneales no tuvo variaciones. En dicho período, la técnica más habitual fue la queratoplastia penetrante (71%), seguida de DALK (17,7%), DSAEK (7,5%), queratoplastia tectónica (3,7%) y autoinjerto queratolimbar (0,1%). La DSAEK presentó un incremento significativo a lo largo de estos 8 años ($p < 0,001$), al igual que la QPP disminuyó significativamente ($p = 0,005$). El resto de técnicas no tuvieron cambios significativos en su frecuencia.

En Nepal (Bajracharya, 2013⁹⁴), la principal causa de queratoplastia fue la queratitis infecciosa activa en un 40,9%, seguido de opacidad / cicatrización corneal en un 26,8%. Además, casi la mitad (49,7%) de estos casos de opacidad corneal fueron debidos a una queratitis infecciosa previa. En orden decreciente el resto de indicaciones

fueron retrasplantes (11,2%), queratopatía bullosa (9%), queratocono (7%) y distrofias corneales (1,7%).

En Etiopía (Ayalew, 2017¹²⁰), la causa más frecuente de indicación de queratoplastia penetrante fue la presencia de leucoma corneal y tracoma (44%), seguido de distrofias corneales y queratocono (14% ambos), queratopatía bullosa (9%), trauma (8%), fracaso de injerto previo (6%), y úlcera infecciosa/quemadura/perforación (3%).

En Corea del Sur (Kim, 2018⁹³), la causa más frecuente de QPP primaria fue una opacidad corneal en la mitad de los casos, seguido de queratopatía bullosa (25,4%), perforación o adelgazamiento (8,7%), queratitis infecciosa (7,2%), queratocono (5,8%) y distrofia estromal (2,9%).

Tabla 4. Indicaciones de queratoplastia. Estudios publicados en la literatura II. Asia y África.

País Autor	N	Publicación	Período de estudio	Técnicas	Indicaciones
Asia					
India Dandona <i>et al.</i>	1.964	1997	Julio 1987 - Octubre 1995	QPP	Cicatrización corneal, retrasplante, queratitis infecciosa activa, QBA, QBP, distrofias corneales, KC
Taiwan Chen <i>et al.</i>	770	2001	Enero 1987 - Marzo 1999	QPP	Leucoma/cicatrización, retrasplante, queratitis activa, QBP/QBA, Fuchs, KC
China Zhang <i>et al.</i>	229	2005	1994 - 2003	QPP	Cicatrización corneal, QB, queratitis aguda necrotizante / ulcerativa, retrasplante, KC, distrofias corneales (no Fuchs)
India Sony <i>et al.</i>	2.022	2005	Junio 1997 - Nov 2003	QPP	Cicatrización corneal, queratitis infecciosa activa, retrasplante, QBA, QBP, distrofias
China Xie <i>et al.</i>	1.702	2007	1997 - 2002	QPP	Queratitis infecciosa, herpes, cicatrización corneal, KC, QBP/QBA, retrasplante, distrofias/degeneraciones
Irán Kanavi <i>et al.</i>	19.668	2007	1994 - 2004	QPP	KC, leucoma/cicatrización, QBP, distrofias, QBA, retrasplante
China Xie <i>et al.</i>	5.316	2009	1996 - 2007 en periodos de 3 años 1996 - 1998 1999 - 2001 2002 - 2004 2005 - 2007	Todas	1996-1998: <u>QL</u> : quemaduras químicas, KC, dermoide corneal 1999-2001: <u>QPP</u> : queratitis viral, queratitis supurativa, cicatrización corneal 2002-2004: <u>QL</u> : queratitis supurativa KC, queratitis viral 2005-2007: <u>QPP</u> : queratitis supurativa, KC, QB
China Wang <i>et al.</i>	875	2011	2005 - 2010	QPP	Queratitis infecciosa, herpes, KC, QB, retrasplante, cicatrización corneal
Nepal Bajracharya <i>et al.</i>	645	2013	2005 - 2010	Todas	Queratitis infecciosa activa, leucoma/cicatrización, retrasplante, QBP/QBA, KC, distrofias
Irán Kanavi <i>et al.</i>	47.129	2016	2006 - 2013	Todas	KC, QBP/QBA, leucoma/cicatrización, retrasplante, distrofias, queratitis infecciosa
Corea del Sur Kim <i>et al.</i>	138	2018	Junio 2005 - Octubre 2015	QPP primarias	Opacidad corneal, QB, perforación / adelgazamiento, queratitis infecciosa, KC, distrofias estromales
África					
Etiopía Ayalew <i>et al.</i>	321	2017	Sept 2000 -Sept 2013	QPP	Leucoma/tracoma, distrofias corneales, KC, QBP/QBA, trauma, retrasplante, úlcera activa / quemadura / perforación

QL: queratoplastia lamelar; QPP: queratoplastia penetrante; QB: queratopatía bullosa; QBP: queratopatía bullosa pseudofáquica, QBA: queratopatía bullosa afáquica; KC: queratocono.

9.2. Estudios de supervivencia, riesgo de fracaso, y resultados refractivos

En cuanto a estudios de supervivencia, además de algunos de los estudios previamente mencionados que analizan resultados refractivos y supervivencia, existen varias publicaciones, tanto para cada técnica de queratoplastia como comparaciones entre distintas técnicas, y tras reintervenciones o rechazo inmune. Además, varias revisiones sistemáticas analizan la seguridad y resultados de cada técnica, y comparativamente entre ellas. También existen artículos de revisión de las técnicas de queratoplastia.

9.2.1. Estudios en queratoplastias penetrantes

Thompson y colaboradores realizaron en el año 2003 un estudio de supervivencia en un centro hospitalario del medio-oeste americano, en 3.640 queratoplastias penetrantes primarias y 352 retrasplantes, sin incluir queratoplastias tectónicas ni aquellas penetrantes por ulceraciones marginales (Thompson, 2003⁹⁷). La supervivencia de las queratoplastias primarias a los 5 años fue del 90%, y a los 10 años del 82%, siendo significativamente inferior para los retrasplantes, del 53 y 41%, respectivamente. La supervivencia fue superior para las QPP primarias por queratocono (97% y 92%, respectivamente), y distrofia endotelial de Fuchs (97% y 90%, respectivamente). La probabilidad de supervivencia más baja fue en las QPP primarias por queratopatía bullosa afáquica sin implante de lente intraocular, siendo del 70% a los 5 años.

La alta supervivencia a largo plazo en queratoplastias penetrantes primarias por queratocono fue publicada en 112 trasplantes realizados entre 1970 y 1983 en el Hospital Universitario de Iowa, Estados Unidos, con seguimiento hasta 25 años (Pramanik, 2006¹²¹). La supervivencia estimada fue del 85,4% a los 25 años, con fracaso del injerto en un 6,3%. Se produjo un 5,4% de recurrencia del queratocono, de media a los 17,9 años del trasplante (rango 11-27 años), siendo la tasa de recurrencia estimada del 11,7% a los

25 años. Un año antes (Zadok, 2005¹²²), se había publicado la alta pérdida de celularidad endotelial a largo plazo en 22 QPP por queratocono, con una celularidad media de $695 \pm 113,6$ células/mm² a los 10-17 años del trasplante. En este estudio no hubo ningún caso de recidiva del queratocono a largo plazo.

En el 2007 se publica una serie retrospectiva de la supervivencia de 161 queratoplastias penetrantes que presentaron rechazo endotelial severo entre enero de 1998 y diciembre de 2002, en un hospital oftalmológico en Arabia Saudí (Wagoner, 2007¹²³). La supervivencia al año fue del 42,6%, y a los 3 años del 36,1%. En el 57,3% el rechazo fue reversible durante los primeros 3 meses. La indicación quirúrgica se relacionó significativamente con la supervivencia a largo plazo y la probabilidad de reversibilidad del rechazo ($p < 0,001$ en ambos casos). El queratocono tuvo la mayor supervivencia y reversibilidad (ambas 94,6%). La peor supervivencia fue en casos de queratopatía bullosa pseudofáquica/afáquica (12%), perforación/ulceración (12,5%), y queratoplastia pediátrica (18,2%). La reversibilidad fue menor en niños (27,3%), perforación/ulceración (37,5%), y en retrasplantes (38,5%). Factores de riesgo de fracaso del injerto tras un rechazo fueron: mayor edad del paciente (OR 1,23, IC 95% 1,11-1,35, $p < 0,001$), mayor edad del donante (OR 1,14, IC 95% 1,04-1,24, $p = 0,004$), y episodios previos de rechazo ($p = 0,002$).

En el 2011 se publica una serie de casos australiana (Perera, 2011¹²⁴) describiendo los factores que influyen en la respuesta al tratamiento del rechazo en QPP, concluyendo que hay mayor probabilidad de fracaso en ojos con neovascularización corneal, injertos grandes y edema corneal en la presentación del rechazo.

Existe un estudio en queratoplastias penetrantes terapéuticas por queratitis microbiana, realizado en un centro del norte de la India (Sharma, 2014¹²⁵). En él se

analizan las complicaciones, los resultados visuales y el éxito anatómico, según la etiología microbiológica y el diámetro del injerto, entre otros.

Un estudio en Corea del Sur (Kim, 2018⁹³), analiza la supervivencia en QPP primarias por histocompatibilidad, sin encontrar diferencias entre los grupos con compatibilidad H-Y y sin compatibilidad. Encuentran que la edad del donante se asoció a la supervivencia y global y sin rechazo ($p = 0,014$ y $p < 0,001$, respectivamente), siendo mayor en donantes menores de 65 años, y el diámetro del injerto a la supervivencia sin rechazo ($p = 0,02$), siendo superior para diámetros inferiores a 8 mm.

En el estudio realizado en Etiopía (Ayalew, 2017¹²⁰), se presenta la supervivencia y resultados refractivos a 2 años de queratoplastias penetrantes, en términos de agudeza visual sin corregir debido al bajo porcentaje de pacientes con acceso a uso de gafas o lentes de contacto correctoras de los defectos refractivos. Además, analizan las complicaciones por motivo de indicación del trasplante.

9.2.2. Estudios en queratoplastias lamelares

Respecto a la queratoplastia lamelar endotelial, la Academia Americana de Oftalmología publicó una revisión sistemática en el 2009 (Lee, 2009¹²⁶), incluyendo 33 estudios con nivel de evidencia III y un estudio con nivel I. Evaluaron la seguridad y resultados de la DSEK en términos de complicaciones, MAVC, cambio refractivo, pérdida de células endoteliales y transparencia al año de la cirugía. En el 2012 se publicó un trabajo describiendo las manifestaciones clínicas, los factores de riesgo, y la tasa de rechazo en DSAEK realizadas en el Eye and Ear Infirmary de Nueva York, Estados Unidos (Wu, 2012¹²⁷). La tasa de rechazo fue del 8,5%, siendo la probabilidad de presentar rechazo progresivamente mayor a lo largo del tiempo (6% en el primer año, 14% a los 2 años, y 22% a los 3 años), y el episodio de rechazo se resolvió con tratamiento

corticoideo en un 73,3%. Otra revisión sistemática del 2014 realizada en España (Paz-Valiñas, 2014¹²⁸) evaluó la efectividad de la DSAEK para fracaso endotelial en términos de agudeza visual corregida y sin corregir, y resultados refractivos (astigmatismo), y la seguridad con las complicaciones observadas. En la base de datos de la biblioteca Cochrane se encuentra una revisión sistemática del mismo año (Nanavaty, 2014¹²⁹), comparando QPP y queratoplastia endotelial (DSEK, DSAEK, DMEK) para distrofia endotelial de Fuchs, cuya variable primaria fue la MAVC a los 24 o más meses, y las variables secundarias, el astigmatismo irregular a los 24 meses y la pérdida de celularidad endotelial a los 6 y 12 meses. Además, se analizaron los eventos adversos como rechazo y otras complicaciones.

Existen varias revisiones de la literatura publicadas sobre queratoplastias lamelares. En el 2010 apareció una revisión de las indicaciones, diferentes técnicas quirúrgicas, resultados clínicos, y complicaciones en DALK (Karimian y Feizi, 2010¹³⁰). Posteriormente, en el 2012, se publicó una revisión sobre la historia y evolución de las queratoplastias lamelares, técnicas quirúrgicas, complicaciones, resultados visuales y supervivencia (Arenas, 2012¹³¹). Un año después, otra revisión de la literatura sobre las queratoplastias lamelares (anteriores y posteriores), abarcó indicaciones, técnicas quirúrgicas, complicaciones y resultados (Espandar y Carlson, 2013¹³²). Más recientemente, se ha publicado otra revisión bibliográfica, incluyendo la historia de las queratoplastias lamelares y las diferentes técnicas quirúrgicas (Singh, 2018¹³³).

9.2.3. Estudios comparativos entre queratoplastias penetrantes y lamelares

El informe del año 2007 del Registro de Injertos Corneales Australiano (Williams, 2007¹⁰⁸) presentó una probabilidad de supervivencia de queratoplastias penetrantes del 87% al año, del 73% a los 5 años, del 62% a los 10 años, y del 50% a los 15 años. La

supervivencia media fue de $12,41 \pm 0,15$ años (IC 95% 12,11-12,72), y la mediana de aproximadamente 16 años. Para las queratoplastias lamelares la probabilidad fue del 80% al año, 69% a los 5 años y 56% a los 10 años, con una supervivencia media de $11,36 \pm 0,64$ años (IC 95% 10,12-12,61) y una mediana de 14 años. Por último, para las limbares la probabilidad de supervivencia fue del 61% al año, del 42% a los 5 años y del 0% a los 10 años, y la media de supervivencia y la mediana, $4,96 \pm 0,60$ años (IC 95% 3,79-6,12), y 4 años, respectivamente. El informe concluye que los cirujanos que realizan 25 o más trasplantes anuales alcanzan mejores resultados en cuanto a la supervivencia del injerto. Además, se presentan datos relativos a la causa de muerte del donante, siendo la principal las enfermedades cardíacas y/o del sistema circulatorio, seguidas infartos y/o hemorragias cerebrales, y en tercer lugar tumores. La supervivencia de queratoplastias penetrantes se analizó en función de la causa de muerte del donante, siendo superior para los casos de muerte por trauma / accidente, pudiéndose explicar porque un mayor porcentaje de las córneas en este grupo se utilizaron en pacientes con queratocono (casi el doble que en el resto de grupos), y algo más de la mitad de los pacientes tenían una edad igual o inferior a 40 años en el momento del trasplante. Si se excluyen los donantes por trauma del análisis, no se encuentran diferencias significativas en la supervivencia entre los distintos grupos de causa de muerte.

Una revisión sistemática de la Academia Americana de Oftalmología (Reinhart, 2011¹³⁴), incluyendo 11 estudios comparativos entre DALK y QPP, resume la supervivencia del injerto en cuanto a la densidad endotelial, siendo superior para DALK, con diferencias significativas en todos los períodos de tiempo a partir de los 6 meses postoperatorios. Estos resultados también los presenta Borderie (Borderie, 2012¹³⁵), en su comparación entre DALK y QPP para patologías sin afectación del endotelio corneal, siendo la predicción de supervivencia del injerto y la celularidad endotelial superior para

DALK. La densidad de células endoteliales fue significativamente superior para DALK que para QPP en todos los tiempos de seguimiento ($p < 0,001$). La pérdida postoperatoria de células endoteliales a los 5 años fue del 22,3% en el grupo de DALK, y del 50,1% en el de QPP ($p < 0,0001$). La mediana de supervivencia predicha fue de 49 años y 17,3 años, respectivamente ($p < 0,0001$). El mismo autor había presentado previamente (Borderie, 2011¹³⁶) las tasas de supervivencia global a 3 años entre ALK (98,3%) y QPP (94,3%, $p = 0,03$), y la incidencia acumulativa de rechazo para el mismo período de tiempo en ambos grupos, 10% vs 23,2%, respectivamente ($p = 0,01$).

En el 2013, se publica un estudio de cohortes realizado en Francia (Guilbert, 2013¹³⁷), de la incidencia de rechazo a largo plazo, y su reversibilidad, en QPP y queratoplastias lamelares (ALK y DSEK). Los autores concluyen que la edad del receptor (menores de 20 años, y entre 41 y 50 años), y el estado del cristalino (ojos afáquicos y con LIO de cámara anterior) son factores predictores de rechazo. Uno de los principales factores de riesgo de presentación de rechazo, así como de su tasa de reversibilidad, fue el grado de riesgo del injerto, siendo los de alto grado los que tuvieron más incidencia de rechazo y mayor probabilidad de irreversibilidad. También influyó la técnica quirúrgica, con mayor incidencia acumulada de rechazo a los 5 años en QPP frente a ALK, y mayor porcentaje de irreversibilidad.

Nuevamente, el Registro Australiano (Coster, 2014¹³⁸) publica una comparativa entre queratoplastias penetrantes y lamelares, con mejores resultados refractivos y supervivencia para las penetrantes, tanto en queratocono comparando con DALK, como en distrofia endotelial de Fuchs comparando con endoqueratoplastias ($p < 0,001$). Para queratopatía bullosa pseudofáquica, la supervivencia fue superior en QPP, pero los trasplantes endoteliales tuvieron mejores resultados visuales.

Una de las revisiones de la biblioteca Cochrane, compara DALK y queratoplastia penetrante para el tratamiento del queratocono (Keane, 2014¹³⁹), e incluye dos ensayos clínicos randomizados y controlados realizados en Irán. Encuentran que el rechazo es más fácil que ocurra tras queratoplastia penetrante, pero no así el riesgo de fracaso, que fue similar en ambos grupos, así como los resultados visuales y estructurales.

Una revisión sistemática de la tasa de rechazo y de fracaso entre QPP y queratoplastias lamelares (Akanda, 2015¹⁴⁰), muestra un riesgo de rechazo significativamente superior en QPP (OR 2,05, IC 95% 1,39-2,95). La OR de rechazo de QPP frente a QLA fue de 3,56 (IC 95% 1,76-7,20), y de 1,52 frente a QLE (IC 95% 1,00-2,32). En cuanto al riesgo de fracaso, también fue superior en penetrantes, pero no de forma significativa. La OR de fracaso de QPP frente a lamelar fue 2,51. La OR de QPP frente a QLE fue de 2,09 (IC 95% 0,57-7,59). Hay que tener en cuenta que el período de seguimiento fue significativamente mayor para penetrantes que para lamelares.

Utilizando la base de datos de una de las grandes aseguradoras de Estados Unidos, se publica un estudio de cohortes para describir las tendencias en trasplantes corneales en el tratamiento del queratocono (Sarezky, 2017¹⁴¹). Encontraron que la probabilidad de someterse a una QPP por queratocono fue mucho menor desde 2009 a 2012, que de 2001 a 2008. Algunos de los factores que aumentaban la probabilidad de ser intervenido mediante QPP en lugar de lamelar, fueron la edad de 20 a 40 años y la raza negra.

Dickman y colaboradores presentaron los resultados a largo plazo de las reintervenciones del Registro Nacional de Trasplantes de Órganos de los Países Bajos (Dickman, 2018¹⁴²), según la patología de base primaria (distrofia endotelial de Fuchs vs. queratopatía bullosa pseudofáquica), según la técnica quirúrgica (penetrante vs. endotelial), y según la indicación del retrasplante. El seguimiento máximo fue a 5 años, y analizaron todas las 332 reintervenciones consecutivas entre 1994 y 2015 para dichas

patologías. El número de retrasplantes se incrementó significativamente entre 2007 y 2015 ($p = 0,001$), coincidiendo con la introducción de la queratoplastia endotelial, y la supervivencia fue superior para los casos de Fuchs frente a la queratopatía bullosa pseudofáquica (77% vs. 45% respectivamente, HR 0,40, $p = 0,001$), y para las reintervenciones de queratoplastias endoteliales frente a penetrantes (81% vs. 55% respectivamente, HR 0,51, $p = 0,041$). En análisis multivariante no encontró diferencias significativas entre la indicación primaria, la técnica ni la indicación de la reintervención.

Tabla 5. Estudios de supervivencia y resultados en queratoplastias publicados en la literatura.

Autor Publicación País	N	Período de estudio	Variable
Thompson et al. 2003 Estados Unidos	3.992 QPP 3.640 primarias 352 trasplantes	1982 - 1996	Estudio retrospectivo longitudinal: serie de casos consecutiva Supervivencia de QPP a largo plazo (5 y 10 años), tanto de primarias como trasplantes
Zadok et al. 2005 Israel	22 QPP en KC	1986 - 1994	Serie de casos no comparativa retrospectiva Celularidad endotelial, agudeza visual, y recidiva topográfica en QPP por queratocono a largo plazo (10-17 años)
Pramanik et al. 2006 Estados Unidos	112 QPP primarias por KC	Cirugías entre 1970 - 1983, seguimiento hasta 25 años	Serie de casos retrospectiva, consecutiva y no comparativa • Supervivencia de QPP primarias a largo plazo (más de 20 años) en queratocono • Recurrencia del queratocono, MAVC, incidencia de glaucoma
Williams et al. 2007 Australia	18.205 registros Seguimiento: 13.350 QPP 720 Q. lamelares 88 Q. limbares	1985 - 2006	Serie de casos retrospectiva consecutiva Supervivencia a medio y largo plazo en intervalos de tiempo (hasta más de 20 años)
Wagoner et al. 2007 Arabia Saudí	157 QPP con rechazo endotelial	1998 - 2002	Serie de casos retrospectiva Supervivencia de QPP tras rechazo endotelial severo a largo plazo (5 años)
Perera et al. 2011 Australia	235 QPP	1991 - 2006	Serie de casos retrospectiva Factores que influyen en la respuesta al tratamiento del rechazo corneal
Borderie et al. 2011 Francia	149 ALK 149 QPP	QPP Enero 1995 - Agosto 2002 ALK Sept 2002 - Agosto 2009	Serie de casos retrospectiva • Riesgo de rechazo entre ALK y QPP para patología no endotelial: incidencia acumulada de episodios de rechazo a los 3 años, y de rechazo irreversible. • Supervivencia global a los 3 años
Borderie et al. 2012 Francia	142 DALK 142 QPP	1995 - 2010	Serie de casos comparativa retrospectiva • Modelo de predicción de supervivencia entre DALK y QPP para KC, leucomas tras queratitis intersticial, distrofias estromales y trauma • Pérdida de células endoteliales postoperatoria
Wu et al. 2012 Estados Unidos	353 DSAEK	Agosto 2006- Nov 2010	Serie de casos retrospectiva Tasa de rechazo, manifestaciones clínicas, factores de riesgo, y resultados tras rechazo en DSAEK
Guilbert et al. 2013 Francia	1209 QPP 165 ALK 64 DSEK	Dic 1992-Dic 2010	Estudio de cohortes retrospectivo Incidencia de rechazo a largo plazo (5 años) en QPP y Q. lamelares, y tasa de reversibilidad
Coster et al. 2014 Australia	13.920 QPP 858 DALK 2.287 QLE	Enero 1996-Feb 2013	Estudio de cohortes prospectivo observacional • Supervivencia y resultados refractivos QPP vs DALK en queratocono • Supervivencia y resultados refractivos QPP vs QLE en QBP y distrofia endotelial de Fuchs • Influencia de la experiencia del cirujano en la supervivencia
Sharma et al. 2014 India	506 QPP terapéuticas	Agosto 1999-2009	Serie de casos retrospectiva Supervivencia QPP terapéutica por queratitis infecciosa recalcitrante con riesgo de perforación (descematocele) o perforación > 3 mm: éxito anatómico, éxito terapéutico, agudeza visual, complicaciones
Ayalew et al. 2017 Etiopía	321 QPP	2000 - 2013	Serie de casos consecutiva retrospectiva • Supervivencia QPP a los 2 años • Agudeza visual no corregida • Tasa de complicaciones
Sarezky et al. 2017 Estados Unidos	1.306 QPP 109 ALK	Enero 2000 - Junio 2013	Estudio de cohortes retrospectivo Tendencias de queratoplastia en KC entre QPP y ALK
Kim et al. 2018 Corea del Sur	139 QPP primarias	Junio 2005 - Octubre 2015	Estudio de cohortes retrospectivo Supervivencia en QPP según histocompatibilidad Adicionalmente factores asociados a supervivencia y supervivencia sin rechazo
Dickman et al. 2018 Holanda	332 trasplantes QPP y QLE	1994 - 2015	Estudio de cohortes comparativo no aleatorizado Supervivencia a largo plazo (5 años) de trasplantes según: - Patología primaria (Fuchs vs QBP) - Técnica (QPP vs QLE) - Motivo de reintervención

QPP: queratoplastia penetrante; KC: queratocono; ALK: queratoplastia lamelar anterior; DALK: queratoplastia lamelar anterior profunda; QLE: queratoplastia lamelar endotelial; DS(A)EK: Queratoplastia endotelial mediante pelado de membrana de Descemet (automatizada); QBP: queratopatía bullosa pseudofrónica; MAVC: mejor agudeza visual corregida.

Tabla 6. Artículos de revisión publicados en la literatura.

Autor Publicación	N	Estudios incluidos	Variable
Lee <i>et al.</i> 2009	2.762 DSEK/DSAEK	Búsqueda junio- diciembre 2008, febrero 2009.	Revisión sistemática incluyendo 34 estudios, 33 con nivel de evidencia III, y 1 estudio con nivel I. Complicaciones, pérdida de células endoteliales, MAVC, cambio refractivo (esfera y cilindro), supervivencia 1 año (transparencia del injerto).
Karimian y Feizi 2010	No especificado	No especificado	Revisión de la literatura sobre DALK. Indicaciones, técnicas quirúrgicas, resultados clínicos y complicaciones
Reinhart <i>et al.</i> 2011	481 DALK 501 QPP	Búsqueda en 2006 y 2009 Estudios de 1997 a 2009	Revisión sistemática. Inclusión de 11 estudios comparativos DALK vs QPP (1 estudio con nivel de evidencia II y 10 estudios con nivel III). MAVC, refracción, densidad endotelial, supervivencia
Arenas <i>et al.</i> 2012	No especificado	No especificado	Revisión de queratoplastias lamelares. Historia, técnicas quirúrgicas, indicaciones, resultados refractivos, complicaciones, supervivencia.
Espandar y Carlson 2013	No especificado	Búsqueda enero 2000 - feb 2013	Revisión de la literatura sobre queratoplastia lamelar. Indicaciones, técnicas quirúrgicas, resultados, complicaciones
Nanavaty <i>et al.</i> 2014	123 QLE vs QPP Casos primarios	Búsqueda en 2011 y 2014 Selección de un estudio de 2008 y dos de 2009	Revisión sistemática. Inclusión de 3 ensayos clínicos randomizados comparando QLE vs QPP en distrofia endotelial de Fuchs. MAVC a los 24 o más meses, astigmatismo irregular a los 24 meses, celularidad endotelial a los 6 y 12 meses, fracaso primario, rechazo, endoftalmitis, dislocación del injerto, estallido ocular.
Keane <i>et al.</i> 2014	111 DALK y QPP	Búsqueda octubre 2013 Dos ensayos clínicos en Irán.	Revisión sistemática DALK vs QPP en queratocono. Resultados refractivos. Adicionalmente, rechazo y supervivencia
Paz-Valiñas <i>et al.</i> 2014	No especificado	Búsqueda enero- mayo 2012	Revisión sistemática efectividad y seguridad DSAEK para fracaso endotelial. Inclusión de 16 series de casos y 1 estudio de cohortes. Agudeza visual corregida y sin corregir, astigmatismo, complicaciones
Akanda <i>et al.</i> 2015	Estudios con N entre 38 y 1.370	Búsqueda de junio 2013 a marzo 2014 Estudios de 2000 a 2014	Meta-análisis. Revisión sistemática de 22 estudios (3 ensayos clínicos randomizados y 19 estudios de cohortes) QPP vs Q. lamelares Tasa de rechazo (inflamación en cámara anterior a partir del primer mes postoperatorio) y de fracaso (edema u opacidad corneal irreversible)
Singh <i>et al.</i> 2018	No especificado	No especificado	Revisión de la literatura: técnicas de queratoplastia lamelar Historia. Tipos de queratoplastias lamelares. Complicaciones

QPP: queratoplastia penetrante; DALK: queratoplastia lamelar anterior profunda; QLE: queratoplastia lamelar endotelial; DS(A)EK: Queratoplastia endotelial mediante pelado de membrana de Descemet (automatizada); MAVC: mejor agudeza visual corregida.

Objetivos

El objetivo de la presente tesis doctoral es evaluar a medio-largo plazo la evolución y resultados clínicos de las diferentes técnicas quirúrgicas de los pacientes sometidos a queratoplastia en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, en el período de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2007.

Para ello, se han estructurado los resultados de la tesis en cinco apartados o estudios:

- **Estudio 1: Análisis descriptivo de la muestra de queratoplastias realizadas durante los años 2006 y 2007 en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid.**

Análisis de las características epidemiológicas de la muestra de queratoplastias (edad, sexo, ojo, número de trasplante). Clasificación de la muestra según el riesgo de fracaso de la queratoplastia. Indicaciones de queratoplastia en la muestra y por técnica quirúrgica. Análisis descriptivo de las diferentes técnicas quirúrgicas de queratoplastia, tanto del procedimiento quirúrgico (anestesia, tipo de sutura, cirujano), como de los procedimientos adicionales realizados en el mismo acto. Descripción de las características del injerto donante y del lecho receptor en la muestra y por técnica quirúrgica. Evaluación descriptiva del tratamiento médico postquirúrgico, tanto tópico como sistémico, y otros tratamientos coadyuvantes.

- **Estudio 2. Análisis refractivo de la muestra de queratoplastias realizadas durante los años 2006 y 2007 en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid.**

Evaluación descriptiva de la agudeza visual mejor corregida a lo largo del seguimiento en la muestra y por técnicas de queratoplastia. Análisis del cambio visual

durante todo el seguimiento en la muestra y por técnicas de queratoplastia. Comparación de resultados visuales entre las diferentes técnicas de queratoplastia. Análisis descriptivo del astigmatismo, queratometría, y otros parámetros obtenidos mediante topografía corneal en la muestra y por técnicas de queratoplastia. Cambios en los parámetros queratométricos y topográficos. Análisis de los factores que influyen en la agudeza visual final de un trasplante penetrante.

- **Estudio 3. Análisis de las complicaciones en la muestra de queratoplastias realizadas durante los años 2006 y 2007 en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid.**

Tasa de complicaciones intraoperatorias, precoces y tardías en la muestra y en cada técnica de queratoplastia, y en función del grupo de riesgo en el que se clasifican. Comparación de la presencia de complicaciones entre las distintas técnicas y grupos de riesgo.

- **Estudio 4. Análisis de supervivencia de las queratoplastias realizadas durante los años 2006 y 2007 en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid.**

Análisis de la supervivencia media de la muestra, por técnica quirúrgica y por grupo de riesgo. Análisis de supervivencia del injerto en cuanto a transparencia y causas de fracaso del injerto, pérdida de células endoteliales, y recidiva de la enfermedad de base, así como necesidad de retrasplante. Modelo de predicción de supervivencia global en la muestra, con probabilidad de supervivencia y supervivencia media estimada, por técnica de queratoplastia, grupo de riesgo, grupo de edad e indicación de queratoplastia.

- **Estudio 5. Análisis de la incidencia de rechazo en las queratoplastias realizadas durante los años 2006 y 2007 en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid.**

Análisis específico del rechazo, incidencia, supervivencia y fracaso por rechazo, comparación entre técnicas de queratoplastia, y factores de riesgo de rechazo en queratoplastias penetrantes.

Material y métodos

1. TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, unicéntrico, no aleatorizado ni enmascarado, constituido por una serie de casos consecutiva.

2. MUESTRA DEL ESTUDIO

La muestra incluida en este estudio estaba formada por pacientes intervenidos de queratoplastia, por cualquiera de las diferentes técnicas quirúrgicas, en la Unidad de Superficie e Inflamación Ocular del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid, en el período de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2007. Se incluyeron los 134 ojos intervenidos en ese período.

Cada sujeto debía cumplir los siguientes **criterios de inclusión** para ser seleccionado:

- Haber sido intervenido de queratoplastia en el período de tiempo de estudio (años 2006 y 2007), mediante cualquiera de las diferentes técnicas quirúrgicas de queratoplastia.
- Haber firmado el consentimiento informado para ser sometido a la intervención quirúrgica (en el caso de menores de edad, el consentimiento estaba firmado por los padres o tutores legales).
- Tener una historia clínica documentada en la Unidad de Archivo y Documentación Clínica del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid.

De las 134 intervenciones de queratoplastia realizadas durante los años 2006 y 2007, hubo 11 ojos que se sometieron a un retrasplante dentro del período de tiempo

objeto del estudio (2006-2007), por lo que se consideró como el mismo ojo para el análisis estadístico. Además, otros 18 ojos intervenidos entre 2006 y 2007 fueron retrasplantados tras finalizar el período de estudio, pero durante el período de seguimiento, desde 2008 hasta 2014

La muestra final analizada en esta tesis quedó formada por 123 ojos de 120 pacientes.

3. RECOGIDA DE DATOS DE LA HISTORIA CLÍNICA

Los datos recogidos se obtuvieron revisando retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes a través de la Unidad de Archivo y Documentación Clínica del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid, entre los meses de marzo de 2015 y diciembre de 2016.

Para facilitar la recogida de los datos contenidos en las historias clínicas revisadas, se diseñó una base de datos, con diferentes hojas de recogida de datos a modo de plantilla con desplegable de opciones, mediante el programa Bento 4[®] para Mac OS X (versión 4.1.2, FileMaker, Inc. Santa Clara, California, USA). Se diseñaron cinco hojas de recogida de datos:

- 1) Hoja de recogida de datos del paciente.
- 2) Hoja de recogida de datos referentes a la cirugía.
- 3) Hoja de recogida de datos referentes a la exploración oftalmológica.
- 4) Hoja de recogida de datos referentes a las complicaciones precoces y tardías.
- 5) Hoja de recogida de datos referentes al tratamiento.

3.1. Hoja de recogida de datos del paciente

- **Nombre** y apellidos del paciente.

- Número de **historia clínica** (NHC).
- **Edad**.
- **Número de trasplante** realizado en el ojo, en el caso de ser primer trasplante o una reintervención.
- **Ojo** intervenido, derecho o izquierdo.
- **Diagnóstico original** o patología de base por la que se había indicado la realización de una queratoplastia por primera vez en cada ojo (tabla 8).

Tabla 8. Diagnóstico original de realización de queratoplastias primarias.

DIAGNÓSTICO ORIGINAL O PATOLOGÍA DE BASE
Queratoplastia bullosa
Herpes
Distrofia corneal
Perforación
Ectasia corneal
Degeneración corneal
Leucoma
Úlcera trófica
Dermoide
Pterigion
Traumatismo ocular
Descompensación corneal
Infiltrados subepiteliales corneales postadenovíricos
Síndrome de Lyell o necrólisis epidérmica tóxica (NET)
Haze corneal

- **Causa de retrasplante:** en los ojos ya intervenidos previamente de una queratoplastia, se anotó la causa de indicación del nuevo trasplante realizado en período de estudio 2006-2007 (tabla 9).

Tabla 9. Causa de indicación de los retrasplantes (pacientes ya intervenidos previamente de queratoplastia).

CAUSA DE RETRASPLANTE
Rechazo
Fracaso queratoplastia previa por causas diferentes al rechazo
Recidiva enfermedad de base
Perforación
Ectasia corneal
Fracaso primario de queratoplastia
Leucoma
Descompensación corneal

La categoría de **diagnóstico actual**, o indicación de la queratoplastia actual del período de estudio, se extrapoló a partir de los datos obtenidos del diagnóstico original en trasplantes primarios, añadiendo la categoría de retrasplantes en todas las queratoplastias no primarias.

- **Grupo de riesgo:** cada queratoplastia se clasificó en tres grupos de riesgo de fracaso, bajo, medio o alto, siguiendo los criterios reflejados en la tabla 10.

Tabla 10. Grupos de riesgo de fracaso de queratoplastias.

CLASIFICACIÓN POR GRUPOS DE RIESGO
RIESGO BAJO <ul style="list-style-type: none"> • Patología de bajo riesgo no inflamatoria <ul style="list-style-type: none"> ○ Ectasias corneales: Queratocono. Degeneración marginal pelúcida. Ectasia postLASIK ○ Descompensación corneal / Queratopatía bullosa secundaria a LIO en cámara posterior ○ Leucomas traumáticos sin desestructuración del segmento anterior
RIESGO MEDIO <ul style="list-style-type: none"> • Patología de bajo riesgo con características concretas <ul style="list-style-type: none"> ○ Descompensación corneal / Queratopatía bullosa secundaria a LIO en cámara anterior ○ Cirugía de glaucoma: trabeculectomía, válvula ○ Pterigion vascularizado • Traumatismos con factores de riesgo (SAP, neovasos corneales, afaquia, LIO de cámara anterior, VPP asociada, etc.) • Úlceras / leucomas de etiología desconocida • Retrasplante por causa estructural (dislocación DSAEK/DMEK)
RIESGO ALTO <ul style="list-style-type: none"> • Fracaso previo de cualquier tipo, excepto estructural • Etiología herpética • Patologías por exposición • Insuficiencia limbar / epitelial (Blefaritis, ectropion, Síndrome Stevens-Johnson o Lyell, etc.) • Traumatismos con desestructuración severa del segmento anterior, superficie, anejos • Patología severa de polo posterior (DR, PVR, aceite de silicona, etc) • Queratoplastia pediátrica • Patología congénita con alteración del segmento anterior • Vascularización severa por patología inflamatoria / no inflamatoria

LASIK: queratomileusis in situ asistida mediante láser; LIO: lente intraocular; SAP: sinequias anteriores periféricas; VPP: vitrectomía via pars plana; DSAEK: Descemet's Stripped Automated Endothelial Keratoplasty; DMEK: Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty; DR: desprendimiento de retina; PVR: proliferación vítreo-retiniana.

- **Meses de seguimiento,** señalando cuántos meses ocupa la información clínica recogida en la Historia clínica del paciente a fecha del mes de diciembre de 2016.
- **Comentarios adicionales:** aclaraciones referentes a los datos recogidos, notas subjetivas personales, otros datos de interés, etcétera.

3.2. Hoja de recogida de datos referentes a la cirugía

- **Fecha de la cirugía.**
- **Técnica de queratoplastia** (tabla 11).

Tabla 11. Técnicas de queratoplastia.

TÉCNICAS DE QUERATOPLASTIA
Queratoplastia penetrante (QPP)
Queratoplastia anterior lamelar profunda (Deep Anterior Lamellar Keratoplasty o DALK)
Queratoplastia lamelar endotelial automatizada (Descemet's Stripped Automated Endothelial Keratoplasty o DSAEK)
Queratoplastia lamelar periférica
Queratoplastia lamelar anterior superficial (Superficial Anterior Lamellar Keratoplasty o SALK)
Queratoplastia esclerocorneal o escleroqueratoplastia
Queratoprótesis de Boston tipo I

- **Cirujano:** médico adjunto o residente del servicio de Oftalmología.

- Tipo de **anestesia**: anestesia general, peribulbar, subtenoniana o retrobulbar.
- **Diámetro** del injerto **donante** en milímetros. Para el análisis estadístico, posteriormente se agrupó en injertos de tamaño igual o inferior a 8 mm, y superior a 8 mm.
- **Diámetro** del lecho **receptor** en milímetros.
- Tipo de **sutura**: puntos sueltos, sutura continua, o combinación de puntos sueltos y continua. Todas las suturas corneales se realizaron con monofilamento de nylon de 10-0.
- Existencia de **complicaciones intraquirúrgicas** (tabla 12).

Tabla 12. Complicaciones intraquirúrgicas.

COMPLICACIONES INTRAQUIRÚRGICAS
Expulsión de cristalino
Sangrado iridiano
Desinserción zonular y vitreorragia
Subluxación del complejo LIO-saco

LIO: lente intraocular

- Realización de **procedimientos adicionales** en el mismo acto quirúrgico, y tipo de procedimiento (tabla 13).

Tabla 13. Procedimientos quirúrgicos adicionales.

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS ADICIONALES
Cirugía de catarata
Trasplante de membrana amniótica
Implante de válvula de Ahmed para tratamiento de glaucoma
Recambio de lente intraocular (LIO)
Pupilloplastia
Sinequiotomía
Sutura de LIO a iris
Trasplante de limbo corneal y de membrana amniótica
Autoinjerto conjuntival
Escisión de dermoide corneal
Vitreotomía anterior
Combinación de varios procedimientos adicionales

LIO: lente intraocular.

3.3. Hoja de recogida de datos referentes a la exploración oftalmológica

- **Agudeza visual (AV)**. Se estableció como la AV mejor corregida en cada tiempo de seguimiento (previa a la cirugía, al mes, 3 y 6 meses, al año, 2, 3, 4 y 5 años, y al final del seguimiento). La agudeza visual preoperatoria y final se agruparon en cuatro

categorías para el análisis estadístico: AV inferior a 0,1 (desde no percepción de luz hasta 0,05), AV entre 0,1 y 0,3, AV entre 0,4 y 0,6, y AV iguales o superiores a 0,7.

- Existencia de **transparencia** del injerto al año y a los dos años.
- **Supervivencia del injerto** en meses hasta su fracaso. Posteriormente se clasificó el fracaso por rechazo o por cualquier otro motivo para el análisis de curvas de supervivencia.
- Fecha de la **retirada de la sutura** en meses.
- Defecto refractivo final: **astigmatismo** medido en dioptrías según topografía.
- **Recuento endotelial** durante el seguimiento (3 y 6 meses, al año, 2 años y al final del seguimiento), como número de células endoteliales/mm². Se agruparon para el análisis por períodos de tiempo (durante el primer año, a partir del primer año, y al final del seguimiento), y por categorías (menos de 1000 células endoteliales, entre 1000 y 2000 células, y más de 2000 células).
- Amplitud del **ángulo camerular** antes y después de la retirada de la sutura, medido en grados mediante topografía.
- **Paquimetría** (inicial y final), o espesor corneal, previa a la cirugía y al final del seguimiento, medida mediante topografía en micras.
- **Queratometría media** inicial y final (Km inicial y Km final), medida mediante topografía en dioptrías.
- Procedimiento de **cirugía refractiva**, en el supuesto de haberse llevado a cabo.
 - Cirugía de incisiones corneales arcuatas.
 - Implante de segmentos intraestromales.
 - Cirugía de incisiones arcuatas asociadas a puntos de tracción corneal.
 - Corrección del defecto refractivo mediante lentes de contacto externas semirrígidas gas-permeables.

Tabla 14. Calendario de la recogida de datos de las historias clínicas.

	Inicial (preoperatoria)	1m	3m	6m	1a	2a	3a	4a	5a	Final seguimiento
Agudeza visual	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Recuento endotelial			•	•	•	•				•
Paquimetría	•									•
Km	•									•
Trasparencia					•	•				
Astigmatismo										•

Km: queratometría media; m: mes/es; a: año/s.

3.4. Hoja de recogida de datos referentes a las complicaciones

Las complicaciones postoperatorias de las queratoplastias se dividieron en precoces y tardías, y el rechazo se analizó como categoría independiente.

Complicaciones precoces

- **Complicaciones precoces de la superficie ocular** (tabla 15).

Tabla 15. Complicaciones precoces de superficie ocular.

COMPLICACIONES PRECOCES DE LA SUPERFICIE OCULAR
Defecto epitelial
Vascularización del injerto corneal
Defecto epitelial y vascularización del injerto corneal
Edema del injerto
Vascularización del rodete receptor
Seidel espontáneo autolimitado
Melting o necrosis corneal

- Existencia de **complicaciones precoces** de las **suturas**: rotura de puntos, recambio por excesiva tensión o puntos demasiado flojos, infiltración puntos. Además, se registró si se acompañaban de fenómeno de seidel.
- Se registró la existencia de tratamiento con **suero autólogo** y el tiempo de introducción y retirada del mismo, en meses desde la fecha de cirugía de queratoplastia.
- Existencia de **trasplante de membrana amniótica** y fecha del mismo, en meses desde la cirugía de queratoplastia.
- Existencia de **fracaso primario** del injerto, considerado aquel como el producido en el primer mes postoperatorio.

- **Otras complicaciones precoces** como, por ejemplo, sangrado.

Complicaciones tardías

- **Catarata**, cuya clasificación se muestra en la tabla 16, y en su caso, fecha de cirugía de la misma en meses desde la cirugía de queratoplastia (para los pacientes operados previamente de catarata se recoge además en el apartado correspondiente). Se recoge el lugar de implantación de la lente intraocular (saco, sulcus, saco-sulcus, apoyo angular, anclaje iridiano tipo iris-claw, sutura a iris, afaquia). En el análisis se divide a la muestra entre los pacientes fágquicos al final del seguimiento, y los pacientes pseudo o afágquicos.

Tabla 16. Clasificación del tipo de catarata.

CLASIFICACIÓN DE CATARATA
Nuclear
*Dentro de catarata nuclear se especifica si es hipermadura
Blanca
Subcapsular posterior
Total: cortical + subcapsular posterior + nuclear
Nuclear y subcapsular posterior

- **Glaucoma**. Se recoge el tipo de glaucoma (tabla 17), número de fármacos hipotensores oculares con los que se trata cada paciente, y si se realizó una cirugía filtrante, con la fecha de cirugía en meses desde la queratoplastia. Además, se recogen los pacientes con glaucoma previo, y si estaban operados previamente de cirugía hipotensora.

Tabla 17. Clasificación del tipo de glaucoma.

TIPO DE GLAUCOMA
Glaucoma secundario a la cirugía de queratoplastia
Glaucoma corticoideo
Glaucoma previo
Glaucoma previo con empeoramiento tras el trasplante
Glaucoma congénito
Glaucoma traumático

- **Complicaciones retinianas.** Se recoge el tipo de complicación, según la tabla 18, y la fecha de cirugía de retina en meses desde la cirugía de queratoplastia (para los pacientes operados previamente de retina se recoge en el apartado correspondiente).

Tabla 18. Complicaciones retinianas.

COMPLICACIONES RETINIANAS
Desprendimiento de retina
Edema macular
Miopía
Membrana epirretiniana / agujero macular
Desprendimiento o hemorragia coroidea
Vascularización retrolental
Desgarro retiniano
Atrofia macular
Traumatismo

- **Complicaciones infecciosas** (tabla 19).

Tabla 19. Complicaciones infecciosas.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS
Queratitis infecciosa
Absceso corneal
Herpes corneal
Úlcera corneal
Endoftalmitis

- **Complicaciones tardías de superficie ocular** (tabla 20).

Tabla 20. Complicaciones tardías de superficie ocular.






COMPLICACIONES TARDÍAS DE SUPERFICIE OCULAR
Úlcera trófica
Defecto epitelial persistente
Vascularización corneal tardía
Complicaciones tardías de suturas
Queratopatía en banda
Traumatismo con resutura de la queratoplastia
Descematocele
Melting o necrosis corneal
Desprendimiento de la membrana de Descemet
Descompensación corneal
Complicaciones varias

En los análisis de supervivencia y de rechazo se agrupa la presencia de vascularización del injerto, tanto precoz como tardía.

- Síndrome de **ojo seco**, a partir de la presencia de tinción corneal con fluoresceína según la Clasificación de Oxford, en grados de 0 a V (figura 1), y su tratamiento:
 - Lágrimas artificiales.
 - Ciclosporina tópica.

- Suero autólogo.
- Tapones no perforados lagrimales.
- Combinación de tratamientos.

Figura 1. Clasificación de Oxford de la tinción corneal con fluoresceína.

PANEL	Grade	Criteria
A 	0	Equal to or less than panel A
B 	I	Equal to or less than panel B, greater than A
C 	II	Equal to or less than panel C, greater than B
D 	III	Equal to or less than panel D, greater than C
E 	IV	Equal to or less than panel E, greater than D
>E	V	Greater than panel E

- **Rechazo.** Aparición de rechazo inmune en la queratoplastia a lo largo del seguimiento.
 - Número de rechazos en cada ojo.
 - Tiempo de aparición del rechazo en meses desde la cirugía.
 - Tipo de rechazo:
 - Endotelial.
 - Estromal.
 - Epitelial.
 - Tratamiento del rechazo:
 - Corticoides tópicos.
 - Inyección de corticoide intraestromal.
 - Combinación de corticoide tópico con corticoide por otra vía (oral, intraestromal, subconjuntival, intracamerular).
 - Corticoide oral.
 - Resolución del rechazo con tratamiento, o cronificación del mismo.

3.5. Hoja de recogida de datos referentes al tratamiento

- Tipo de **tratamiento tópico**: corticoides tópicos o combinación de corticoides y ciclosporina A tópica.
- **Frecuencia** en horas de aplicación del **tratamiento corticoideo tópico** a lo largo del seguimiento. Posteriormente para el análisis estadístico la frecuencia se agrupó en < 24h, \geq 24h, o sin tratamiento con corticoides tópicos.
- **Duración** del **tratamiento tópico** en los casos en los que se retirase de forma permanente (en meses desde la cirugía), así como la frecuencia de mantenimiento durante el seguimiento en los casos en los que exista una dosificación de mantenimiento.
- Concentración de la **ciclosporina** (%).
- Tipo de **tratamiento sistémico**:
 - Corticoides:
 - Prednisona oral, y su dosis inicial medida en miligramos (mg).
 - Megadosis de corticoides intravenosos en el momento de la cirugía.
 - Inmunosupresores:
 - Ciclosporina A.
 - Metotrexato.
 - Azatioprina.
 - Micofenolato de mofetilo.
 - Combinación de inmunosupresores: Metrotexato asociado a ciclosporina A o a tratamientos biológicos.
 - Tratamientos combinados de corticoides e inmunosupresores.
- **Duración del tratamiento sistémico** en meses.
- **Tratamientos adicionales**:

- Antivirales (antiherpéticos).
- Antifúngicos.
- Colirio o pomada hipertónica para el tratamiento del edema corneal.
- Antibióticos.
- Pomada de tacrolimus.
- Combinación de tratamientos.

4. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

4.1. Agudeza visual

La agudeza visual se midió mediante el optotipo de Snellen, recogiendo el valor conforme a la tabla 21, en función de la mejor agudeza visual corregida.

Tabla 21. Valores de agudeza visual. Optotipo Snellen.

VALORES DE AGUDEZA VISUAL	
Amaurosis	0,3
Percepción de luz	0,4
Movimiento de manos	0,5
Cuenta dedos	0,6
0,05	0,7
0,1	0,8
0,16	0,9
0,2	1
0,25	

Para el análisis estadístico se asignó un valor numérico a las agudezas visuales por debajo de 0.05.

- Amaurosis = 0
- Percepción de luz = 0,01
- Movimiento de manos = 0,02
- Cuenta dedos = 0,03

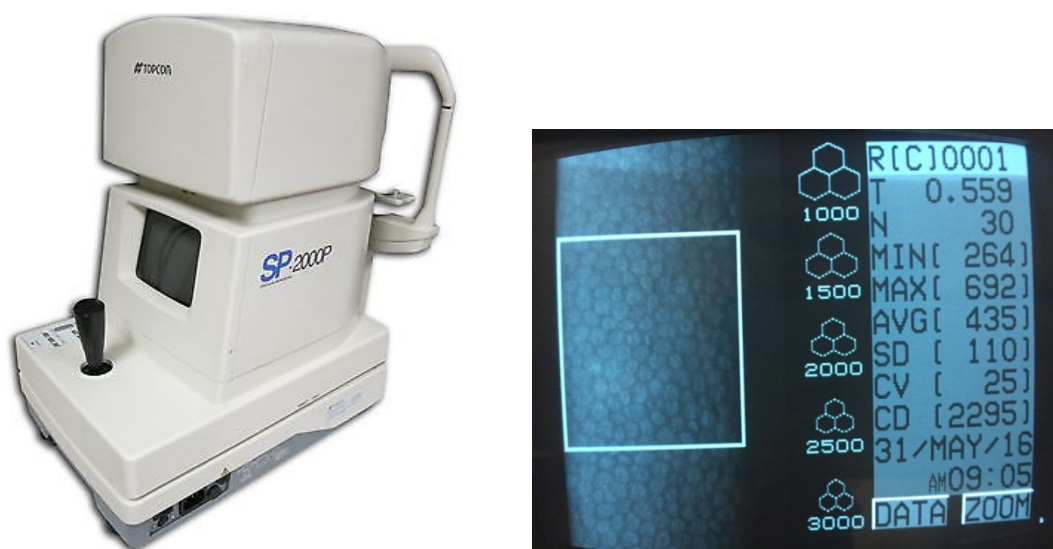
4.2. Biomicroscopía especular

Se empleó el microscopio especular SP-2000P (Topcon Medical Systems Inc,

Japan), acoplado al sistema de análisis de imagen IMAGEnet para Windows.

El microscopio especular SP-2000P captura la imagen de las células del endotelio corneal de manera no invasiva, sin contacto con el ojo (figura 2).

Figura 2. Biómetro especular SP-2000P.



La imagen del endotelio capturada por el microscopio especular tiene un área de 0.2 mm x 0.5 mm y es enviada al programa IMAGEnet para Windows, que permite el archivo y análisis de la imagen, mediante conteo celular automático en un área de dimensiones conocidas, obteniendo la densidad corneal endotelial central, que se expresa como número de células endoteliales por mm².

Se recogieron los datos referentes al recuento endotelial a los 3 y a los 6 meses, al año, 2 años y al final del seguimiento, en los casos en los que se disponga a más largo plazo.

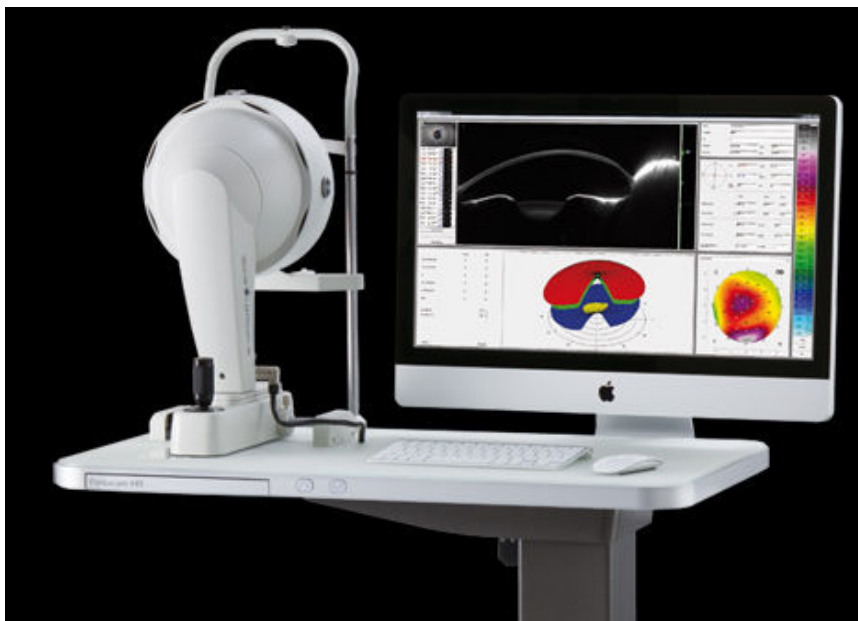
4.3. Topografía corneal

La topografía corneal se realizó con el topógrafo Oculus Pentacam® (Oculus, Wetzlar, Alemania) (figura 3) obteniendo diversos parámetros corneales y de la cámara anterior (tabla 22).

Tabla 22. *Parámetros medidos mediante topografía corneal con Pentacam.*

Parámetros corneales obtenidos mediante topografía	Parámetros de la cámara anterior obtenidos mediante topografía
<ul style="list-style-type: none"> • Queratometría media (Km) inicial o preoperatoria (dioptrías) • Queratometría media (Km) final (dioptrías) • Paquimetría corneal inicial (micras) • Paquimetría corneal final (micras) • Astigmatismo corneal topográfico final (dioptrías) 	<ul style="list-style-type: none"> • Amplitud del ángulo camerular antes de la retirada de la sutura corneal (grados) • Amplitud del ángulo camerular después de la retirada de la sutura corneal (grados)

Figura 3. *Topógrafo Oculus Pentacam*



5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

5.1. Base de datos

Para el análisis estadístico se unificaron todos los registros recogidos en la base de datos creada a tal efecto, mediante una tabla de datos en el programa informático Microsoft Excel 2016 para Mac (Microsoft Inc, Washington, USA), en la que se registraron todas las variables estudiadas. Posteriormente se importaron los datos al programa IBM SPSS Statistics Standard para Mac (versión 20.0, IBM, Nueva York, USA) para realizar el análisis estadístico.

5.2. Análisis descriptivo

Se realizó una estadística descriptiva de toda la muestra de queratoplastias totales realizadas en el período 2006-2007.

En el análisis descriptivo, las **variables cualitativas** se presentaron con su distribución de frecuencias absolutas y relativas (como porcentaje). Las **variables cuantitativas** se expresaron con su media como medida de tendencia central, y su desviación típica o estándar (DE) y su rango con valores mínimo y máximo, como medidas de dispersión.

El análisis de las diferencias estadísticas entre dos medias se hizo con el test de *t de student* con nivel de significación $p < 0,05$, e intervalo de confianza del 95%.

5.3. Análisis de supervivencia

Se realizó una estadística descriptiva de las variables cuantitativas (tiempo en meses de supervivencia global, de la aparición de rechazo, y de la aparición de una recidiva de la enfermedad de base) en función de la media y su DE, y del rango. La comparación de dos medias se realizó mediante el test *t de student* con un intervalo de confianza del 95%, y el nivel de significación se estableció como $p < 0,05$. En el caso de comparación de dos o más medias, se utilizó el análisis de varianza o ANOVA, también con intervalo de confianza del 95% y $p < 0,05$. Además, las variables cualitativas, como la supervivencia en el postoperatorio inmediato, al año, a los dos años de la cirugía, y al final del seguimiento, se expresaron como porcentaje de injertos transparentes y fracasados para cada período de tiempo.

El análisis de la función de supervivencia, como modelo de predicción de la supervivencia, se realizó mediante **curvas de supervivencia de Kaplan-Meier**, que muestran la probabilidad de supervivencia del injerto en un determinado tiempo del

seguimiento. Se realizó este análisis para el fracaso por cualquier causa en la muestra total de queratoplastias y en el grupo de mayor tamaño muestral (queratoplastias penetrantes), y para la probabilidad de aparición de rechazo, teniendo en cuenta el tiempo de aparición del primer episodio de rechazo en meses.

El método de Kaplan-Meier es especialmente útil en estudios con número pequeño de pacientes, ya que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de supervivencia en intervalos. Si se asume que el evento terminal es independiente para cada paciente, las probabilidades de sobrevivir en un tiempo determinado se calculan gracias a una ley multiplicativa de probabilidades. Aunque la supervivencia en un tiempo dado depende de la supervivencia en todos los períodos previos, la posibilidad de la misma en un período de tiempo es independiente de la probabilidad de supervivencia en los demás períodos.

La interpretación de los resultados permite conocer la probabilidad de supervivencia de una queratoplastia en un momento o intervalo determinado, y su tiempo de supervivencia medio estimado (y el tiempo medio estimado sin rechazo).

Para la comparación de dos o más curvas de supervivencia se utilizó el **test de Breslow (Wilcoxon generalizado)**. Se trata de un método no paramétrico que se basa en comparar los eventos (fracaso del injerto por cualquier causa o rechazo) observados en cada grupo con los esperados, si el evento fuese el mismo en todos los grupos. La hipótesis nula es que el riesgo del evento, en este caso fracaso o rechazo del injerto, es igual en todos los grupos a comparar, y da más peso a los eventos que se producen al principio del seguimiento, donde hay más sujetos en riesgo. El nivel de significación se estableció con $p < 0,05$.

El **modelo de regresión de Cox** permite estudiar de forma simultánea la relación entre un conjunto de variables predictoras o explicativas y la tasa de incidencia de un

evento de interés único en el tiempo (en este caso fracaso del injerto o rechazo). Estima tasas de incidencia, o tasas de riesgo (*hazard ratio o rate*: HR), que es un cociente de tasas o de densidades de incidencia. En la interpretación del HR, un valor de 1 indica que una determinada variable no implica un cambio en la Tasa de Riesgo y tiene un efecto similar en la aparición del fracaso o del rechazo del injerto. Valores inferiores a 1 implican una disminución del riesgo y, por lo tanto, un aumento de la probabilidad de supervivencia, correspondiéndose con factores de protección. Valores superiores a 1 se corresponderían con factores de riesgo. Para las variables cuantitativas en lugar de categóricas, el HR se interpretaría como el incremento en la tasa de incidencia por cada unidad en la que se mide dicha variable.

Por último, se utilizaron **tablas de contingencia** para analizar la asociación entre variables cualitativas, de los factores con influencia en la aparición de rechazo en las queratoplastias penetrantes.

5.4. Análisis refractivo

En el análisis de los resultados visuales, la agudeza visual mejor corregida y las variables topográficas se presentaron con su media y DE, y sus valores mínimo y máximo. La comparación de dos medias se realizó mediante el test *t de student* con un intervalo de confianza del 95%, y el nivel de significación se estableció como $p < 0,05$, y en el caso de dos o más medias utilizando ANOVA. También se representaron las frecuencias de los distintos valores de agudeza visual mejor corregida y de las categorías de agudeza visual por técnica de queratoplastia y grupo de riesgo, y el porcentaje de ojos con mejoría, empeoramiento o mantenimiento de la agudeza visual.

Se utilizaron tablas de contingencia para analizar las variables con influencia en la categoría de agudeza visual final de las queratoplastias penetrantes.

5.5. Categorías de indicación de queratoplastia

Para el análisis refractivo y de supervivencia, se agruparon las indicaciones de queratoplastia en grupos o categorías.

Las distintas **patologías de base y diagnósticos originales**, como causa inicial de primera indicación de una queratoplastia en un ojo determinado, se agruparon en seis categorías:

- Grupo 1: Queratopatía bullosa pseudofáquica / afáquica.
- Grupo 2: Herpes.
- Grupo 3: Distrofias corneales y degeneraciones corneales. Incluye casos de distrofia endotelial de Fuchs descompensados fáquicos.
- Grupo 4 - Trauma ocular. Incluye perforaciones, traumatismos oculares y síndrome de Lyell.
- Grupo 5: Ectasias corneales. Incluye queratocono y ectasias post-cirugía refractiva.
- Grupo 6: Opacidad corneal. Incluye leucomas de diferente etiología infecciosa excluyendo herpes, úlceras tróficas, infiltrados subepiteliales postvirales, *haze*, pterigion, dermoide, y descompensación corneal por otras causas (glaucoma, etc).

Así mismo, se agruparon en tres categorías las **indicaciones** de una **nueva queratoplastia**, o **causas de fracaso** en aquellos ojos que no eran trasplantes primarios.

- Grupo 1: Rechazo o descompensación de queratoplastia previa
- Grupo 2: Fracaso por otras causas. Incluye recidivas de la enfermedad de base, leucomas por etiología infecciosa, ectasias postqueratoplastia.
- Grupo 3: Trauma ocular o perforación.

Por último, se agruparon las **indicaciones actuales** por la que se indicaba la realización de la queratoplastia perteneciente a la población de estudio, incluyendo el

diagnóstico inicial en los casos de trasplantes primarios, y una categoría de retrasplantes si se trataba de una reintervención.

- Grupo 1: Queratopatía bullosa pseudofáquica / afáquica
- Grupo 2: Herpes
- Grupo 3: Distrofias corneales y degeneraciones corneales. Incluye casos de distrofia endotelial de Fuchs descompensados fáquicos.
- Grupo 4: Trauma ocular (perforaciones, traumatismos oculares y síndrome de Lyell)
- Grupo 5: Ectasias corneales
- Grupo 6: Opacidad corneal. Incluye leucomas de diferente etiología infecciosa excluyendo herpes, úlceras tróficas, infiltrados subepiteliales postvirales, *haze*, pterigion, dermoide, y descompensación corneal por otras causas (glaucoma, etc).
- Grupo 7: Retrasplantes por cualquier causa.

Resultados 1

Análisis descriptivo de la muestra de queratoplastias realizadas durante los años 2006 y 2007 en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid

1. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA MUESTRA

Se analizaron 123 ojos de 120 pacientes intervenidos de queratoplastia en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid durante los años 2006 y 2007. Las características descriptivas de la muestra se resumen en las tablas 23 a 25, y en las figuras 4 y 5.

El seguimiento medio de la muestra total de queratoplastias fue de $47,31 \pm 32,99$ meses. El seguimiento mínimo fue inferior al primer mes en una paciente remitida de otro centro para queratoplastia penetrante por queratopatía bullosa, que se dio de alta inmediatamente tras la cirugía para seguimiento en su hospital de referencia, y en otra paciente intervenida de queratoplastia lamelar anterior superficial por infiltrados corneales subepiteliales postadenovíricos. El seguimiento máximo fue de 96 meses, en los pacientes cuyo seguimiento continuaba más allá de los cinco años fijados en el período de tiempo objeto del presente estudio. El seguimiento fue significativamente inferior para el grupo de queratoplastias lamelares periféricas y escleroqueratoplastias, respecto a penetrantes y lamelares ($p = 0,017$).

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue $56,12 \pm 19,04$ años (tabla 23). Únicamente hubo una paciente pediátrica en la muestra, de 2 años de edad, intervenida de queratoplastia penetrante en ambos ojos por dermoides corneales. En uno

de los ojos fue reintervenida durante el seguimiento por rechazo. La distribución por grupos de edad y por técnica de queratoplastia se representan en la tabla 24.

Tabla 23. Características descriptivas y datos epidemiológicos de la muestra total de queratoplastias I.

Características descriptivas	N	Media	DE	Mínimo	Máximo	IC 95%	p
<i>Seguimiento (meses)</i>							
Queratoplastias totales	114	47,31	32,99	0	96		0,017
Queratoplastias penetrantes	90	49,99	31,65	0	96	43,36 – 56,62	
Queratoplastias lamelares	15	49,13	40,99	0	93	26,44 – 71,83	
Otras queratoplastias	9	17,44	14,11	1	43	6,60 – 28,29	
<i>Edad (años)</i>							
Queratoplastias totales	118	56,12	19,04	2	91		
Queratoplastias penetrantes	92	56,49	20,35	2	91		
Queratoplastias lamelares	16	55,31	18,71	22	82		
Otras queratoplastias	9	46,22	13,76	32	71		

DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 24. Grupos de edad por técnica de queratoplastia: queratoplastias penetrantes (N = 92), queratoplastias lamelares (N = 16), y otras técnicas (N = 9).

Grupos de edad	Queratoplastias penetrantes		Queratoplastias lamelares		Otras queratoplastias	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia
0-45 años	29	31,5%	6	37,5%	5	55,6%
46-65 años	25	27,2%	4	25%	3	33,3%
66-79 años	26	28,3%	5	31,3%	1	11,1%
≥ 80 años	12	13%	1	6,3%	0	0%

Más del 80% de los ojos de la muestra eran trasplantes primarios, incluyendo todas las queratoplastias lamelares. Fueron retrasplantados 29 ojos (24,6%) de la muestra inicial. La cirugía del nuevo trasplante se realizó durante el mismo período de estudio 2006-2007 en 11 ojos, por lo que se consideró como el mismo ojo para el análisis, y en 18 ojos tuvo lugar en el seguimiento a largo plazo desde 2008 hasta 2014. La proporción de reintervenciones en la muestra fue menor en el grupo de queratoplastias penetrantes.

La mayoría de casos fueron de bajo riesgo (53,4%), seguidos de casos de alto riesgo (29,7%). Por técnica quirúrgica, se respeta esta distribución en las queratoplastias penetrantes. Dentro de las queratoplastias lamelares, casi la totalidad fueron de bajo riesgo excepto dos ojos. En el resto de técnicas de queratoplastia, la mayoría de los casos fueron de riesgo medio.

Tabla 25. Características descriptivas y datos epidemiológicos de la muestra total de queratoplastias II.

Características descriptivas	Q. totales		Q. penetrantes		Q. lamelares		Otras	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Sexo								
Hombre	55	44,7%	45	48,4%	6	37,5%	3	33,3%
Mujer	68	55,3%	48	51,6%	10	62,5%	6	66,7%
Ojo								
Derecho	63	52,9%	51	54,8%	8	50%	5	55,6%
Izquierdo	56	47,1%	42	45,2%	8	50%	4	44,4%
Número de trasplante								
1º	97	82,2%	73	78,5%	16	100%	8	88,9%
2º	13	11%	13	14%	0	0%	1	11,1%
3º	5	4,2%	4	4,3%	0	0%	0	0%
4º	3	2,5%	3	3,2%	0	0%	0	0%
Retrasplante								
Ojos que se retrasplantan durante el seguimiento	29	24,6%	18	19,4%	7	43,7%	4	44,4%
-Período 2006-2007	11	9,3%	3	3,2%	6	37,5%	2	22,2%
-Período 2008-2014	18	15,3%	15	16,2%	1	6,2%	2	22,2%
Ojos que no se retrasplantan	89	75,4%	75	80,6%	9	56,3%	5	55,6%
Grupo de riesgo								
Bajo	63	53,4%	47	50,5%	14	87,5%	2	22,2%
Medio	20	16,9%	14	15,1%	1	6,3%	5	55,6%
Alto	35	29,7%	32	34,4%	1	6,3%	2	22,2%

Figura 4. Distribución por sexo en la muestra de queratoplastias totales (N = 123).



Figura 5. Distribución por grupo de riesgo en la muestra de queratoplastias totales (N = 118).



2. ETIOLOGÍA Y CAUSAS DE INDICACIÓN DE QUERATOPLASTIA

En la tabla 26 se muestran las diferentes categorías de indicación de queratoplastia, siendo la más frecuente la queratopatía bullosa tras cirugía de catarata mediante facoemulsificación, seguido de las reintervenciones y de la ectasia corneal. En el subgrupo de queratoplastias penetrantes se mantiene este orden.

Tabla 26. Categorías diagnósticas de indicación de la queratoplastia actual del período de estudio en queratoplastias totales (N = 118) y queratoplastias penetrantes (N = 93).

Categorías de indicación de la queratoplastia actual	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Grupo 1: Queratopatía bullosa	30	25,4%	24	25,8%
Grupo 2: Herpes	10	8,5%	9	9,7%
Grupo 3: Distrofia / Degeneración corneal	15	12,7%	10	10,8%
Grupo 4: Trauma / Perforación / Lyell	9	7,6%	7	7,5%
Grupo 5: Ectasias	18	15,3%	15	16,1%
Grupo 6: Opacidades / Descompensación	15	12,7%	8	8,6%
Grupo 7: Retrasplantes por cualquier causa	21	17,8%	20	21,5%

En la tabla 27 y en la figura 6, se muestran las indicaciones de las **queratoplastias primarias de la muestra**, que representaron el 82,2% de la misma, y del subgrupo de **penetrantes**. La distrofia corneal más frecuente fue la distrofia endotelial de Fuchs. En 9 ojos fáquicos, una distrofia endotelial de Fuchs avanzada o descompensada fue la indicación de un trasplante de córnea primario, y en 3 de ellos se realizó una facoemulsificación junto a la queratoplastia. Además, en 12 ojos con queratopatía bullosa pseudofáquica o afáquica estaba descrita una córnea guttata o Fuchs previo a la cirugía de catarata, por lo que el total de ojos con distrofia de Fuchs en la muestra era de 21. Los dos casos de indicación de queratoplastia por dermoide corneal son ambos ojos de la misma paciente, una niña de 2 años con dermoides múltiples; en el ojo derecho además presentaba una descompensación corneal, atalamia y luxación de cristalino.

Tabla 27. Indicaciones de queratoplastia en los trasplantes primarios de la muestra total de queratoplastias (N = 97) y de queratoplastias penetrantes (N = 73)

Indicaciones de queratoplastia primaria	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Queratopatía bullosa	30	30,9%	24	32,9%
Herpes	10	10,3%	9	12,3%
Distrofia corneal	14*	14,4%	10	13,7%
Perforación	6	6,2%	4	5,5%
Ectasia corneal	18	18,6%	15	20,6%
Degeneración corneal	1**	1%	0	0%
Leucoma	4***	4,1%	3	4,1%
Úlcera trófica	1****	1%	1	1,4%
Dermoide	2	2,1%	2	2,7%
Pterigion	4	4,1%	0	0%
Traumatismo ocular	3	3,1%	3	4,1%
Descompensación corneal	2	2,1%	2	2,7%
Infiltrados corneales	2	2,1%	0	0%
Síndrome de Lyell - NET	0	0%	0	0%
Haze	0	0%	0	0%

*Distrofias corneales: 9 ojos con distrofia endotelial de Fuchs (además, 12 ojos con queratopatía bullosa tenían distrofia de Fuchs previa), 2 ojos con distrofia de Reis-Bücklers, 1 ojo con distrofia de Schnyder, 1 ojo con distrofia de Avellino y 1 ojo con distrofia reticular.

**Degeneraciones corneales: 1 ojo con degeneración nodular de Salzmann.

*** Leucomas: 1 ojo con leucoma secundario a glaucoma congénito, 1 ojo con leucomas e irregularidad tras cirugía refractiva (LASEK + PRK con mitomicina C), 1 ojo con antecedente de úlceras en infancia, y 1 ojo con leucoma central y adelgazamiento corneal periférico no especificado.

****Úlcera trófica sobre leucoma tras traumatismo con rama de olivo.

NET: necrólisis epidérmica tóxica.

Figura 6. Indicaciones de queratoplastia primaria en la muestra total (N = 97).



Respecto al 17,8% de los ojos que no eran trasplantes primarios, todos los **retrasplantes** fueron penetrantes, además de una escleroqueratoplastia por una perforación en un síndrome de Lyell por fenitoína. La causa de indicación de una nueva queratoplastia fue principalmente por fracaso endotelial del trasplante previo, y en segundo lugar por descompensación del mismo por hipertensión ocular o inflamación intraocular. Se indicó un nuevo trasplante en dos ojos con recidivas de distrofias

corneales, un caso de Reis-Bücklers y otro de Schnyder, y en otro ojo con recidiva herpética. No hubo ningún caso de indicación de retrasplante en la muestra del período 2006-2007 por fracaso primario de una queratoplastia previa (tablas 28 y 29, y figura 7).

Tabla 28. Causas de indicación de reintervención de queratoplastia en los trasplantes no primarios de la muestra total de queratoplastias (N=21) y de queratoplastias penetrantes (N=20).

Indicaciones de retrasplante en queratoplastias no primarias	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Fracaso endotelial queratoplastia previa	6	28,5%	6	30%
Descompensación*	4	19%	4	20%
Rechazo	3	14,3%	3	15%
Recidiva enfermedad de base	3	14,3%	3	15%
Perforación	3 [§]	14,3%	2	10%
Ectasia postqueratoplastia	1	4,8%	1	5%
Leucoma	1	4,8%	1	5%
Fracaso primario	0	0%	0	0%

*Descompensación por hipertensión ocular / glaucoma o inflamación (uveítis).

§ Incluyendo un caso de escleroqueratoplastia.

Figura 7. Indicaciones de retrasplante en queratoplastias no primarias en la muestra total (N = 21).



Tabla 29. Categorías de indicación de retrasplante en queratoplastias totales (N = 118) y queratoplastias penetrantes (N = 93).

Categorías de indicación de retrasplantes	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Trasplante primario	97	82,2%	73	78,5%
Trasplante no primario	21	17,8%	20	21,5%
Grupo 1: Rechazo / descompensación	13	11% (61,9%)	13	14% (65%)
Grupo 2: Otras causas de fracaso	5	4,2% (23,8%)	5	5,4% (25%)
Grupo 3: Trauma / perforación	3	2,5% (14,3%)	2	2,2% (10%)

La patología de base, como causa de la indicación original de un trasplante corneal, más frecuente en los ojos de la muestra total de queratoplastias, así como en la submuestra de queratoplastias penetrantes, fue la queratopatía bullosa pseudofáquica o afáquica, seguido de la ectasia corneal. Las diferentes etiologías y su frecuencia se representan en las tablas 30 y 31. Dentro de las distrofias corneales, la más frecuente también fue la distrofia endotelial de Fuchs en 10 casos (9 trasplantes primarios y un ojo recidivado). El resto, fueron tres casos de distrofia de Reis-Bücklers (uno de ellos por recidiva), dos casos de distrofia cristalina de Schnyder (un trasplante primario y uno por recidiva), y un caso de distrofia granular tipo II (de Avellino) y de distrofia reticular tipo I, respectivamente.

Tabla 30. Diagnóstico original o patología de base en los ojos intervenidos de queratoplastia en la muestra total de queratoplastias (N = 118) y de queratoplastias penetrantes (N = 93), incluyendo queratoplastias primarias y reintervenciones.

Diagnóstico original	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Queratopatía bullosa	31	26,3%	25	26,9%
Herpes	14	11,9%	13	14%
Distrofia corneal*	17	14,4%	13	14%
Perforación	7	5,9%	5	5,4%
Ectasia corneal	18	15,3%	15	16,1%
Degeneración corneal**	2	1,7%	1	1,1%
Leucoma	8	6,8%	7	7,5%
Úlcera trófica	1	0,8%	1	1,1%
Dermoide	2	1,7%	2	2,2%
Pterigion	4	3,4%	0	0%
Traumatismo ocular	4	3,4%	4	4,3%
Descompensación corneal	6	5,1%	6	6,5%
Infiltrados corneales	2	1,7%	0	0%
Síndrome de Lyell - NET***	1	0,8%	0	0%
Haze****	1	0,8%	1	1,1%

*Distrofias corneales: 10 ojos con distrofia endotelial de Fuchs, 3 ojos con distrofia de Reis-Bücklers, 2 ojos con distrofia de Schnyder, 1 ojo con distrofia de Avellino y 1 ojo con distrofia reticular.

** Degeneraciones corneales: 1 ojo con degeneración nodular de Salzmann y 1 ojo con degeneración lipóidea.

*** Síndrome de Lyell o necrólisis epidérmica tóxica (NET) por fenitoína, presentando una insuficiencia limbar total.

**** Haze secundario a cirugía refractiva (epikeratofaquia y posterior LASIK miópico) en un paciente con miopía magna.

Tabla 31. Categorías de diagnóstico original o patología de base en queratoplastias totales (N = 118) y queratoplastias penetrantes (N = 93).

Categorías de diagnóstico original o patología de base	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Grupo 1: Queratopatía bullosa	31	26,3%	25	26,9%
Grupo 2: Herpes	14	11,9%	13	14%
Grupo 3: Distrofia / Degeneración corneal	19	16,1%	14	15,1%
Grupo 4: Trauma / Perforación / Lyell	12	10,2%	9	9,7%
Grupo 5: Ectasias	18	15,3%	15	16,1%
Grupo 6: Opacidades / Descompensación	24	20,3%	17	18,3%

En el caso de las reintervenciones, el diagnóstico original más frecuente fue, con la misma frecuencia, la descompensación corneal, la etiología herpética, y los leucomas. Todos los retrasplantes fueron queratoplastias penetrantes salvo una escleroqueratoplastia con síndrome de Lyell como diagnóstico inicial, indicada por perforación como se ha mencionado previamente (tabla 32).

Tabla 32. Diagnóstico original o patología de base en las queratoplastias no primarias de la muestra total de queratoplastias (N = 21) y de queratoplastias penetrantes (N =20).

Diagnóstico original o patología de base en queratoplastias no primarias	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Queratopatía bullosa	1	4,8%	1	5%
Herpes	4	19%	4	20%
Distrofía corneal*	3	14,2%	3	15%
Perforación	1	4,8%	1	5%
Degeneración corneal**	1	4,8%	1	5%
Leucoma***	4	19%	4	20%
Traumatismo	1	4,8%	1	5%
Descompensación****	4	19%	4	20%
Síndrome de Lyell	1 ^s	4,8%	0	0%
Haze	1	4,8%	1	5%

*Distrofía de Reis-Bücklers en 2 ojos, Schnyder en 1 ojo.

**Degeneración lipóidea.

***Un caso de leucoma post absceso fúngico.

****Descompensación corneal en 2 ojos con glaucoma congénito, y ambos ojos del mismo paciente con queratopanuveítis por citomegalovirus.

§ Escleroqueratoplastia.

Las causas de indicación de las **queratoplastias lamelares, anteriores y posteriores**, se resumen en la tabla 33, por técnica quirúrgica. Globalmente la queratopatía bullosa fue el motivo más frecuente, a expensas de los casos de DSAEK, y las distrofias y degeneraciones la segunda causa, con ojos intervenidos mediante DALK y DSAEK.

La indicación principal de las **queratoplastias lamelares periféricas** fue un pterigion recidivado, en 4 ojos. El resto de casos fueron una perforación corneal periférica en un ojo, otro caso de causticación por sosa, en el que en un primer tiempo se había realizado un injerto lamelar de esclera urgente por perforación y, por último, por un adelgazamiento corneal periférico con leucoma central, en el que en un segundo tiempo se realizó queratoplastia penetrante (tabla 33).

Tabla 33. Indicaciones de queratoplastias lamelares (N= 16), y queratoplastias lamelares periféricas (N = 7).

Indicaciones de queratoplastias lamelares	DSAEK	DALK	SALK	Queratoplastia lamelar periférica
Queratopatía bullosa	6			
Herpes		1		
Distrofia/degeneración corneal	1*	3		
Ectasia corneal		2		
Perforación				2
Pterigion				4
Infiltrados corneales			2	
Leucoma				1
Degeneración corneal			1	

Todas las queratoplastias lamelares fueron primarias.

*Distrofia endotelial de Fuchs.

DSAEK: Queratoplastia endotelial automatizada con pelado de la membrana de Descemet; DALK: Queratoplastia lamelar anterior profunda; SALK: Queratoplastia lamelar anterior superficial.

Una de las dos **escleroqueratoplastias** se indicó en un síndrome de Lyell o Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) por fenitoína que presentaba una insuficiencia limbar total, y ya había sido operado de dos queratoplastias penetrantes previas. La causa de indicación de la escleroqueratoplastia fue una perforación ocular, y se realizó un trasplante de limbo y membrana amniótica en el mismo acto quirúrgico. La otra escleroqueratoplastia se realizó como trasplante primario en un queratoglobos severo, y se realizó una cirugía de preservación de limbo conjuntamente.

3. TÉCNICAS DE QUERATOPLASTIA

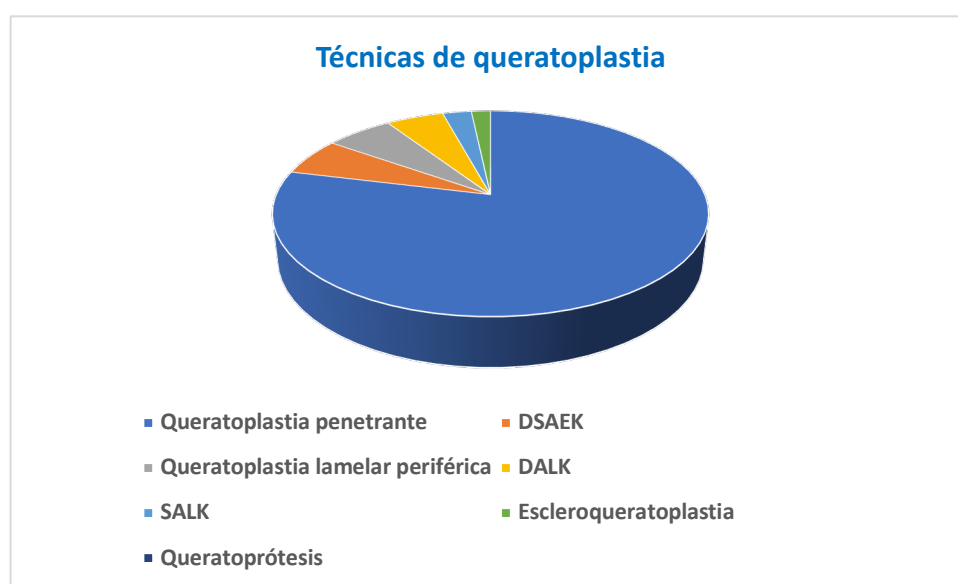
La mayor parte de las queratoplastias realizadas en el período de estudio fueron queratoplastias penetrantes (QPP, 78,8%, 93 ojos). Un 13,6% de las cirugías fueron técnicas lamelares, más frecuentemente DSAEK, seguido de DALK. No se realizó ninguna queratoprótesis en el período de estudio 2006-2007 (tabla 34 y figura 8). En cinco ojos no se disponía de la historia clínica con la técnica quirúrgica reflejada.

Tabla 34. Técnicas de queratoplastia en la muestra total de queratoplastias (N = 118).

Técnicas de queratoplastia	N	Frecuencia
Queratoplastias penetrantes	93	78,8%
Queratoplastias lamelares	16	13,6%
DSAEK	7	5,9%
DALK	6	5,1%
SALK	3	2,5%
Otras queratoplastias	9	7,6%
Queratoplastia lamelar periférica	7	5,9%
Escleroqueratoplastia	2	1,7%
Queratoprótesis	0	0%

DSAEK: Queratoplastia endotelial automatizada con pelado de la membrana de Descemet; DALK: Queratoplastia lamelar anterior profunda; SALK: Queratoplastia lamelar anterior superficial.

Figura 8. Técnicas de queratoplastia en la muestra total (N = 118).



DSAEK: Queratoplastia endotelial automatizada con pelado de la membrana de Descemet; DALK: Queratoplastia lamelar anterior profunda; SALK: Queratoplastia lamelar anterior superficial.

4. CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

El análisis de las características de la cirugía se muestra en la tabla 35. Los datos referentes al tipo de **anestesia** se recogieron en 103 ojos. La mayoría de las intervenciones se realizaron bajo anestesia general (84,5%), con un pequeño porcentaje de cirugías con anestesia local. El **cirujano** fue un oftalmólogo adjunto del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Clínico San Carlos en más del 90% de los casos, y pocas cirugías fueron llevadas a cabo por un médico residente de cuarto año, todas queratoplastias penetrantes. En nueve casos no se encontraba reflejado el cirujano en la historia clínica.

La técnica de **sutura corneal** más empleada fue el uso de puntos sueltos de nylon de 10-0 (91,2%). Solamente en dos QPP primarias se realizó sutura continua aislada, una por ectasia corneal y otra por queratopatía bullosa.

En el mismo acto quirúrgico de la queratoplastia se asoció un **procedimiento adicional** en el 26,7% de los ojos intervenidos, más frecuentemente combinación de varios procedimientos (7,8%), cirugía de catarata (4,3%) y trasplante de membrana amniótica (TMA, 4,3%). Se realizaron procedimientos adicionales múltiples en nueve ojos:

- Escisión de dermoides + pupiloplastia + membranectomía, en ambos ojos de la única paciente pediátrica de la muestra, intervenida de queratoplastias penetrantes primarias.
- Recambio valvular + trasplante de membrana amniótica en una segunda queratoplastia penetrante por glaucoma congénito con descompensación del trasplante previo, intervenido en múltiples ocasiones de varias goniotomías, trabeculectomía y válvula de Ahmed.
- Extracción extracapsular de catarata hipermadura traumática + implante de lente intraocular (LIO) en sulcus + sinequiotomías + esfinterotomía en un ojo con úlcera trófica sobre leucoma postraumático tras traumatismo con rama de olivo intervenido de queratoplastia penetrante primaria.
- Liberación de taponamiento conjuntival y enclavamiento iridiano en una perforación en la que se realizó una queratoplastia lamelar periférica primaria.
- Recambio de LIO de cámara anterior por LIO en sulcus suturada a iris + trasplante de membrana amniótica en una tercera queratoplastia penetrante por fracaso, previamente intervenida de QPP y catarata traumática con implante de LIO de apoyo angular y de una segunda QPP por rechazo.

- Facoemulsificación de catarata + implante LIO en saco y pupiloplastia en una queratoplastia penetrante primaria por un glaucoma congénito con descompensación corneal.
- Liberación de incarceration iridiana + iridectomía en una queratoplastia penetrante primaria tectónica por perforación.
- Preservación de limbo en una escleroqueratoplastia primaria por queratoglobos avanzado.

Tabla 35. Características de la cirugía en la muestra total de queratoplastias (N = 118) y de queratoplastias penetrantes (N = 93).

Características de la cirugía	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Anestesia				
General	87	84,5%	80	92%
Peribulbar	9	8,7%	3	3,4%
Subtenoniana	5	4,9%	2	2,3%
Retrobulbar	2	1,9%	2	2,3%
Cirujano				
Médico adjunto	104	91,2%	80	88,9%
Médico residente	10	8,8%	10	11,1%
Sutura				
Puntos sueltos	104	92%	80	89,9%
Continua	2	1,8%	2	2,2%
Combinada	7	6,2%	7	7,9%
Procedimientos adicionales				
Ninguno	85	73,3%	67	72,8
Combinación de procedimientos	9	7,8%	7	7,6%
Cirugía de catarata	5	4,3%	5	5,4%
Trasplante de membrana amniótica	5	4,3%	4	4,3%
Sinequiotomía	3	2,6%	3	3,3%
Pupiloplastia	2	1,7%	2	2,2%
Autoinjerto conjuntival	2	1,7%	0	0%
Sutura LIO a iris	2	1,7%	2	2,2%
Trasplante limbo y membrana amniótica	1	0,9%	0	0%
Válvula	1	0,9%	1	1,1%
Recambio LIO	1	0,9%	1	1,1%

LIO: lente intraocular.

Las **características del injerto** se muestran en las tablas 36-40. El tamaño mínimo de la córnea donante trasplantada fue de 4 mm en dos casos, una queratoplastia lamelar periférica en un pterigión y un caso de perforación con queratoplastia penetrante central. El tamaño máximo fue de 10 mm en dos casos, una DSAEK por queratopatía bullosa pseudofáquica con LIO en saco y una queratoplastia lamelar periférica por leucoma central con adelgazamiento corneal superior, a la que en un segundo tiempo se realizó

una QPP durante el seguimiento, pero ya fuera del período de estudio 2006-2007. El tamaño máximo de las queratoplastias penetrantes fue de 9 mm en un caso de perforación corneal.

Tabla 36. Características del injerto en la muestra total de queratoplastias y por técnicas quirúrgicas.

Diámetro del injerto (mm)	N	Moda	Mediana	Media	DE	Mín	Máx
Diámetro donante							
Queratoplastias totales	96	8,25	8,25	8,13	0,80	4	10
Queratoplastias penetrantes	80	8,25	8,25	8,13	0,59	4	9
Queratoplastias lamelares	10	9	8,88	8,68	0,85	7	10
Otras queratoplastias	6	7,5	7,5	7,33	2,02	4	10
Diámetro receptor							
Queratoplastias totales	91	8	8	7,88	0,77	4	9,5
Queratoplastias penetrantes	81	8	8	7,86	0,59	4	9,5
Queratoplastias lamelares	8	9	9	8,75	0,53	8	9,5
Otras queratoplastias	2	-	5,25	5,25	1,77	4	6,5

DE: desviación estándar; mm: milímetros.

Tabla 37. Diámetro del injerto por técnica quirúrgica.

Diámetro injerto por técnica	Diámetro donante		Diámetro receptor	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
<u>Queratoplastias penetrantes</u>				
4 mm	1	1,3%	1	1,2%
7 mm	-	-	3	3,7%
7,25 mm	1	1,3%	-	-
7,5 mm	3	3,8%	23	28,4%
7,75 mm	15	18,8%	-	-
8 mm	12	15%	42	51,9%
8,25 mm	27	33,8%	-	-
8,5 mm	11	13,8%	11	13,6%
8,75 mm	9	11,3%	-	-
9 mm	1	1,3%	-	-
9,5 mm	-	-	1	1,2%
<u>Queratoplastias lamelares</u>				
7 mm	1	10%	-	-
8 mm	2	20%	2	25%
8,5 mm	1	10%	1	12,5%
8,75 mm	1	10%	-	-
9 mm	3	30%	4	50%
9,5 mm	1	10%	1	12,5%
10 mm	1	10%	-	-
<u>Otras queratoplastias</u>				
4 mm	1	16,7%	1	50%
6,5 mm	1	16,7%	1	50%
7,5 mm	2	33,3%	-	-
8,5 mm	1	16,7%	-	-
10 mm	1	16,7%	-	-

mm: milímetros.

Tabla 38. Diámetro donante en la muestra total de queratoplastias (N = 96).

Diámetro donante	N	Frecuencia	Técnica de queratoplastia
4 mm	2	2,1%	QPP 1; Queratoplastia lamelar periférica 1
6,5 mm	1	1%	Queratoplastia lamelar periférica
7 mm	1	1%	SALK
7,25 mm	1	1%	QPP
7,5 mm	5	5,2%	QPP 3; Queratoplastia lamelar periférica 2
7,75 mm	15	15,6%	QPP
8 mm	14	14,6%	QPP 12; DALK 2
8,25 mm	27	28,1%	QPP
8,5 mm	13	13,5%	QPP 11; SALK 1; Queratoplastia lamelar periférica 1
8,75 mm	10	10,4%	QPP 9; DSAEK 1
9 mm	4	4,2%	QPP 1; DSAEK 2; SALK 1
9,5 mm	1	1%	DALK
10 mm	2	2,1%	DSAEK 1; Queratoplastia lamelar periférica 1

QPP: Queratoplastia penetrante; DSAEK: Queratoplastia endotelial automatizada con pelado de la membrana de Descemet; DALK: Queratoplastia lamelar anterior profunda; SALK: Queratoplastia lamelar anterior superficial; mm: milímetros.

Tabla 39. Diámetro receptor en la muestra total de queratoplastias (N = 91).

Diámetro receptor	N	Frecuencia	Técnica de queratoplastia
4 mm	2	2,2%	QPP 1; Queratoplastia lamelar periférica 1
6,5 mm	1	1,1%	Queratoplastia lamelar periférica
7 mm	3	3,3%	QPP
7,50 mm	23	25,3%	QPP
8 mm	44	48,4%	QPP 42; DALK 2
8,5 mm	12	13,2%	QPP 11; SALK 1
9 mm	4	4,4%	DSAEK 2; SALK 2
9,5 mm	2	2,2%	QPP 1; DALK 1

QPP: Queratoplastia penetrante; DSAEK: Queratoplastia endotelial automatizada con pelado de la membrana de Descemet; DALK: Queratoplastia lamelar anterior profunda; SALK: Queratoplastia lamelar anterior superficial; mm: milímetros.

Tabla 40. Diámetro del injerto agrupado por técnica de queratoplastia: queratoplastias penetrantes (N = 81), queratoplastias lamelares (N = 8) y otras técnicas (N = 2).

Diámetro agrupado	Queratoplastias penetrantes		Queratoplastias lamelares		Otras queratoplastias	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia
≤ 8 mm	69	85,2%	2	25%	2	100%
> 8 mm	12	14,8%	6	75%	0	0%

mm: milímetros.

5. TRATAMIENTO MÉDICO POSTQUIRÚRGICO EN QUERATOPLASTIAS

Todos los pacientes recibieron de forma estándar tratamiento corticoideo tópico tras la cirugía, en forma de dexametasona tópica al 0,1% (Maxidex[®], Novartis; Colircusí Dexametasona[®], Novartis; Dexafree[®], Laboratorios Thea) o acetato de prednisolona al 1% (PredForte[®], Allergan). La frecuencia de los corticoides tópicos durante el seguimiento se muestra en la tabla 41, y la frecuencia media en la tabla 42, junto con otras características del tratamiento postoperatorio.

Tabla 41. Frecuencia de tratamiento corticoideo tópico durante el seguimiento en la muestra de queratoplastias y por técnicas.

Frecuencia del tratamiento corticoideo tópico	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes		Queratoplastias lamelares y otras	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Primer año	86		72		14	
Sin tratamiento corticoideo	15	17,4%	9	12,5%	6	42,9%
< 24 horas	20	23,3%	19	26,4%	1	7,1%
≥ 24 horas	51	59,3%	44	61,1%	7	50%
Segundo año	72		61		11	
Sin tratamiento corticoideo	27	37,5%	20	32,8%	7	63,6%
< 24 horas	14	19,4%	14	23%	0	0%
≥ 24 horas	31	43,1%	27	44,3%	4	36,4%
Tercer año	61		50		11	
Sin tratamiento corticoideo	32	52,5%	24	48%	8	72,7%
< 24 horas	8	13,1%	8	16%	0	0%
≥ 24 horas	21	34,4%	18	36%	3	27,3%
Cuarto año	55		46		9	
Sin tratamiento corticoideo	29	52,7%	22	47,8%	7	77,8%
< 24 horas	5	9,1%	5	10,9%	0	0%
≥ 24 horas	21	38,2%	19	41,3%	2	22,2%
Quinto año	71		43		9	
Sin tratamiento corticoideo	30	57,7%	23	53,5%	7	77,8%
< 24 horas	2	3,8%	2	4,7%	0	0%
≥ 24 horas	20	38,5%	18	41,9%	2	22,2%

La retirada del tratamiento con corticoides tópicos se registró como tal en la historia clínica en el 34,8% del total de los ojos, produciéndose dicha retirada a los 30,23 ± 28,13 meses de media tras la cirugía (tabla 42). En algunos casos se produjo la reinstauración del tratamiento tópico, fundamentalmente tras un episodio de rechazo.

Al final del seguimiento estaba registrado el mantenimiento del tratamiento tópico con corticoides en un 20,5% del total de ojos, en pautas superiores a una frecuencia diaria de aplicación (23,9% de las queratoplastias penetrantes, 13,3% de las lamelares, y ningún caso de las demás técnicas).

Tabla 42. Características del tratamiento postoperatorio en la muestra de queratoplastias.

Características del tratamiento	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
Frecuencia del tratamiento corticoideo tópico (horas)					
<u>Queratoplastias totales</u>					
Frecuencia corticoides 1 año	86	20,58	16,17	0	72
Frecuencia corticoides 2 años	72	17,83	19,45	0	72
Frecuencia corticoides 3 años	61	15,93	21,41	0	72
Frecuencia corticoides 4 años	55	15,20	20,07	0	72
Frecuencia corticoides 5 años	52	16,08	22,55	0	72
<u>Queratoplastias penetrantes</u>					
Frecuencia corticoides 1 año	63	23,9	14,41	1	72
Frecuencia corticoides 2 años	41	27,22	17,25	4	72
Frecuencia corticoides 3 años	26	31,85	19,71	4	72
Frecuencia corticoides 4 años	24	31,83	17,76	2	72
Frecuencia corticoides 5 años	20	35,80	18,14	8	72
<u>Queratoplastias lamelares</u>					
Frecuencia corticoides 1 año	9	26,67	18,76	0	48
Frecuencia corticoides 2 años	9	16	24	0	48
Frecuencia corticoides 3 años	9	10,67	21,17	0	48
Frecuencia corticoides 4 años	9	8	16,97	0	48
Frecuencia corticoides 5 años	9	13,33	27,13	0	72
<u>Otras queratoplastias</u>					
Frecuencia corticoides 1 año	5	4,80	10,73	0	24
Frecuencia corticoides 2 años	2	12	16,97	0	24
Frecuencia corticoides 3 años	2	24	33,94	0	48
<i>Retirada corticoide tópico (meses)</i>					
Queratoplastias totales	65	30,23	28,13	6	93
Queratoplastias penetrantes	52	34,13	29,95	6	93
Queratoplastias lamelares	9	17,33	9,30	8	36
Otras queratoplastias	4	8,50	2,89	6	11
<i>Concentración ciclosporina tópica (%)</i>					
Queratoplastias totales	10	1,01	0,87	0,05	2
Queratoplastias penetrantes	8	1,14	0,94	0,05	2
Queratoplastias lamelares	15	0	-	-	-
Otras queratoplastias	2	0,50	-	0,50	0,50
<i>Tiempo de tratamiento sistémico (meses)</i>					
Queratoplastias totales	79	4,30	12,40	1	93
Queratoplastias penetrantes	74	4,46	12,79	1	93
<i>Dosis inicial prednisona oral (mg)</i>					
Queratoplastias totales	74	45,95	11,90	20	100
Queratoplastias penetrantes	69	45,80	12,27	20	100

DE: desviación estándar; mg: miligramos.

En el 7,8% de la muestra total (9 ojos), 7 queratoplastias penetrantes (7,6% de la submuestra) y en ambas escleroqueratoplastias, se asoció ciclosporina A tópica en fórmula magistral al tratamiento corticoideo tópico en algún punto del seguimiento. Ninguna queratoplastia lamelar fue tratada con ciclosporina tópica. La concentración media, y la distribución de las concentraciones se muestran en las tablas 42 y 43, respectivamente. Además, otro ojo intervenido de queratoplastia penetrante, estaba tratado con ciclosporina al 0,05% previamente al trasplante por un ojo seco severo.

Tabla 43. Tratamiento con ciclosporina tópica en la muestra total de queratoplastias y de queratoplastias penetrantes.

Concentración de ciclosporina tópica	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
0,05%	2*	20%	2*	25%
0,5%	4**	40%	2	25%
1%	0	0%	0	0%
2%	4	40%	4	50%

DE: desviación estándar; mg: miligramos.

*Incluyendo una queratoplastia penetrante tratada previamente por ojo seco severo.

** Dos queratoplastias penetrantes y dos escleroqueratoplastias.

Un 86,3% de la muestra total recibió, además del tratamiento tópico, tratamiento por vía sistémica (tablas 42 y 44), durante una media de $4,30 \pm 12,40$ meses. El 69,5% del total y el 80,8% de los penetrantes tomaron prednisona oral, en pauta descendente y con dosis media inicial de $45,95 \pm 11,90$ y $45,80 \pm 12,27$ mg, respectivamente, y una mediana de 50 mg en ambos casos. En el 15,8% de las queratoplastias totales se añadieron inmunosupresores orales a la prednisona oral, siendo el más utilizado la ciclosporina A (Sandimmun Neoral®, Novartis). En un ojo intervenido de queratoplastia penetrante por queratopatía bullosa se administró un bolo de corticoides por vía intravenosa a dosis altas en la misma cirugía. Solamente dos trasplantes lamelares fueron tratados con corticoides orales. La escleroqueratoplastia por síndrome de Lyell, y una queratoplastia lamelar periférica por perforación tras causticación por sosa, recibieron corticoides orales junto con ciclosporina oral, y la otra escleroqueratoplastia por queratoglobo se trató con corticoides orales. En varias historias clínicas no se hacía referencia al tratamiento sistémico.

Tabla 44. Tratamiento sistémico en la muestra total de queratoplastias (N = 95) y por técnica de queratoplastias penetrantes (N = 78), lamelares (N = 9), y otras (N = 8).

Tratamiento sistémico	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes		Queratoplastias lamelares		Otras queratoplastias	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia
No tratamiento sistémico	13	13,7%	1	1,3%	7	71,4%	5	62,5%
Tratamiento sistémico	82	86,3%	77	98,7%	2	28,6%	3	37,5%
Corticoides orales	66	69,5%	63	80,8%	2	28,6%	1	12,5%
Corticoides orales + Inmunosupresores*	15	15,8%	13	16,6%	0	0%	2	25%
Inmunosupresores*	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Megadosis de corticoides IV en cirugía	1	1%	1	1,3%	0	0%	0	0%
*Tipo de inmunosupresor								
Ciclosporina A	9	60%	7	53,8%	-	-	2	100%
Metotrexato	2	13,3%	2	15,4%	-	-	0	0%
Ciclosporina A + Metotrexato	1	6,7%	1	7,7%	-	-	0	0%
Metotrexato + fármaco biológico	2	13,3%	2	15,4%	-	-	0	0%
Azatioprina	1	6,7%	1	7,7%	-	-	0	0%
Micofenolato de mofetilo	0	0%	0	0%	-	-	0	0%

IV: intravenosos.

Otros tratamientos coadyuvantes se prescribieron en el 26,7% de los ojos (tabla 45). Se asociaron fármacos antivirales en todos los ojos con herpes, y colirio hipertónico (Colircusí antiedema[®], cloruro sódico 50 mg/ml, Novartis) en ojos que necesitaron tratamiento del edema corneal. El tratamiento combinado de antifúngicos y antibióticos se pautó en un ojo con un absceso corneal, y el tratamiento antibiótico (tópico e intravítreo) en un caso de sospecha de endoftalmitis aguda. Los corticoides intravítreos se administraron en un ojo intervenido de QPP primaria por queratopatía bullosa que tuvo un traumatismo con hernia de iris a los 9 meses, que precisó resutura y vitrectomía anterior.

Tabla 45. Tratamientos coadyuvantes en la muestra total de queratoplastias (N = 116), de queratoplastias penetrantes (N = 92), lamelares (N = 15), y otras técnicas (N = 9).

Tratamientos coadyuvantes	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes		Queratoplastias lamelares		Otras queratoplastias	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Ninguno	85	73,3%	66	71,7%	11	73,3%	8	88,9%
Antivirales	15	12,9%	14	15,2%	1*	6,7%	0	0%
Antifúngicos	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Colirio de cloruro sódico (antiedema)	13	11,2%	9	9,8%	3**	20%	1***	11,1%
Antibióticos	1	0,9%	1	1,1%	0	0%	0	0%
Antibióticos + antifúngicos	1	0,9%	1	1,1%	0	0%	0	0%
Pomada de tacrolimus	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Corticoides intravítreos	1	0,9%	1	1,1%	0	0%	0	0%

*DALK; **DSAEK; *** escleroqueratoplastia.

En 39 ojos (37,5%) de la muestra se empleó colirio de suero autólogo (SA) durante el seguimiento, tratamiento que utilizaba previamente un 2,9% (3 ojos, todos ellos operados de queratoplastia penetrante) (tabla 46). El tiempo medio entre la cirugía del trasplante y la instauración del tratamiento con SA fue de $8,36 \pm 15,48$ meses, y la retirada del mismo fue a los $23,10 \pm 24,38$ meses de la cirugía (tabla 47). El colirio de suero autólogo se preparaba por la farmacia hospitalaria a partir de la sangre del paciente, siguiendo la normativa vigente.

Tabla 46. Tratamiento con suero autólogo en la muestra total de queratoplastias ($N = 104$), y por técnicas: queratoplastias penetrantes ($N = 82$), lamelares ($N = 16$), o otras ($N = 9$).

Tratamiento con suero autólogo	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes		Queratoplastias lamelares		Otras queratoplastias	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia
No tratamiento con suero autólogo	65	62,5%	48	58,5%	13	76,9%	7	77,8%
Tratamiento con suero autólogo	39	37,5%	34	41,5%	3	23,1%	2	22,2%
Tratamiento previo al trasplante	3	2,9%	3	3,7%	0	0%	0	0%
Tratamiento iniciado en el seguimiento	36	34,6%	31	37,8%	3	23,1%	2	22,2%

Tabla 47. Tratamiento con suero autólogo en la muestra de queratoplastias.

Tratamiento con suero autólogo	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
Introducción suero autólogo (meses)					
Queratoplastias totales	39	8,36	15,48	0	77
Queratoplastias penetrantes	34	7,76	14,81	0	77
Queratoplastias lamelares	3	20,33	25,54	0	49
Otras queratoplastias	2	0,50	0,71	0	1
Retirada suero autólogo (meses)					
Queratoplastias totales	20	23,10	24,38	1	93
Queratoplastias penetrantes	17	22,65	25,03	1	93
Queratoplastias lamelares	2	36,50	23,34	20	53
Otras queratoplastias	1	4	-	4	71

DE: desviación estándar.

Resultados 2

Análisis refractivo de la muestra de queratoplastias realizadas durante los años 2006 y 2007 en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid

1. AGUDEZA VISUAL

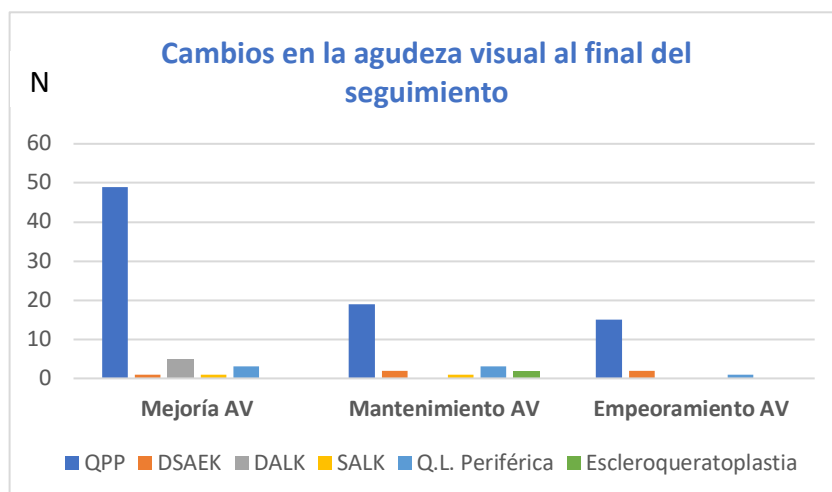
En las tablas 48 y 49, y figuras 9 y 10, se muestra el cambio de agudeza visual al final del seguimiento respecto a la preoperatoria, en la muestra y por técnica quirúrgica. El 56,7% de los ojos de la muestra ganaron agudeza visual, el 26% mantuvieron la visión preoperatoria, y el 17,3% perdieron agudeza visual al final del seguimiento.

Tabla 48. Cambios en la agudeza visual al final del seguimiento en la muestra de queratoplastias totales (N = 104).

Cambios de la agudeza visual al final del seguimiento en la muestra	N	Frecuencia
Mejoría	59	56,7%
QPP	49	83%
DALK	5	8,5%
Queratoplastia lamelar periférica	3	5,1%
DSAEK	1	1,7%
SALK	1	1,7%
Mantenimiento	27	26%
QPP	19	70,4%
Queratoplastia lamelar periférica	3	11,1%
DSAEK	2	7,4%
Escleroqueratoplastia	2	7,4%
SALK	1	3,7%
Empeoramiento	18	18%
QPP	15	83,3%
DSAEK	2	11,1%
Queratoplastia lamelar periférica	1	5,6%

QPP: queratoplastia penetrante; DSAEK: queratoplastia endotelial con pelado de membrana de Descemet automatizada; DALK: queratoplastia lamelar anterior profunda; SALK: queratoplastia lamelar anterior superficial

Figura 9. Cambios en la agudeza visual al final del seguimiento en la muestra de queratoplastias totales (N = 104).



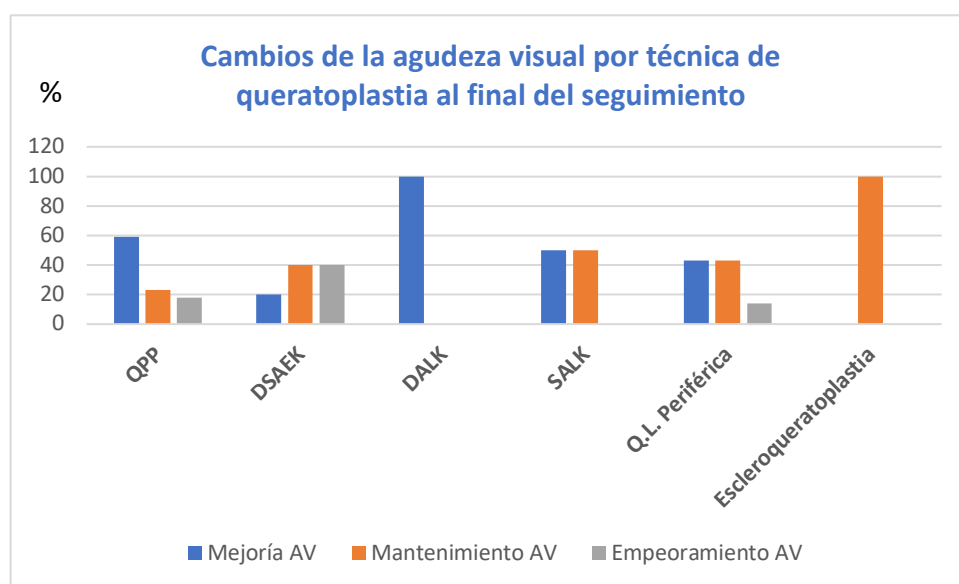
AV: agudeza visual; QPP: queratoplastia penetrante; DSAEK: queratoplastia endotelial con pelado de membrana de Descemet automatizada; DALK: queratoplastia lamelar anterior profunda; SALK: queratoplastia lamelar anterior superficial; Q.L.: queratoplastia lamelar.

Tabla 49. Cambios en la agudeza visual al final del seguimiento por técnica quirúrgica (N = 104).

Cambios de agudeza visual al final del seguimiento por técnica de queratoplastia	N	Frecuencia
QPP	83	
Mejoría	49	59%
Mantenimiento	19	22,9%
Empeoramiento	15	18,1%
DALK	5	
Mejoría	5	100%
Mantenimiento	0	0%
Empeoramiento	0	0%
DSAEK	5	
Mejoría	1	20%
Mantenimiento	2	40%
Empeoramiento	2	40%
SALK	2	
Mejoría	1	50%
Mantenimiento	1	50%
Empeoramiento	0	0%
Queratoplastia lamelar periférica	7	
Mejoría	3	42,9%
Mantenimiento	3	42,9%
Empeoramiento	1	14,2%
Escleroqueratoplastia	2	
Mejoría	0	0%
Mantenimiento	2	100%
Empeoramiento	0	0%

QPP: queratoplastia penetrante; DSAEK: queratoplastia endotelial con pelado de membrana de Descemet automatizada; DALK: queratoplastia lamelar anterior profunda; SALK: queratoplastia lamelar anterior superficial.

Figura 10. Cambios en la agudeza visual al final del seguimiento por técnica quirúrgica (N = 104).



AV: agudeza visual; QPP: queratoplastia penetrante; DSAEK: queratoplastia endotelial con pelado de membrana de Descemet automatizada; DALK: queratoplastia lamelar anterior profunda; SALK: queratoplastia lamelar anterior superficial; Q.L.: queratoplastia lamelar.

En la muestra total de queratoplastias, las agudezas visuales mejor corregidas (MAVC) medias a lo largo del seguimiento fueron inferiores a 0,4. En la tabla 50, se muestra la distribución de agudezas visuales en la muestra total y por técnicas, y en las figuras 11 y 12, el gráfico de agudezas visuales medias durante el seguimiento en la muestra total y en las queratoplastias penetrantes, respectivamente.

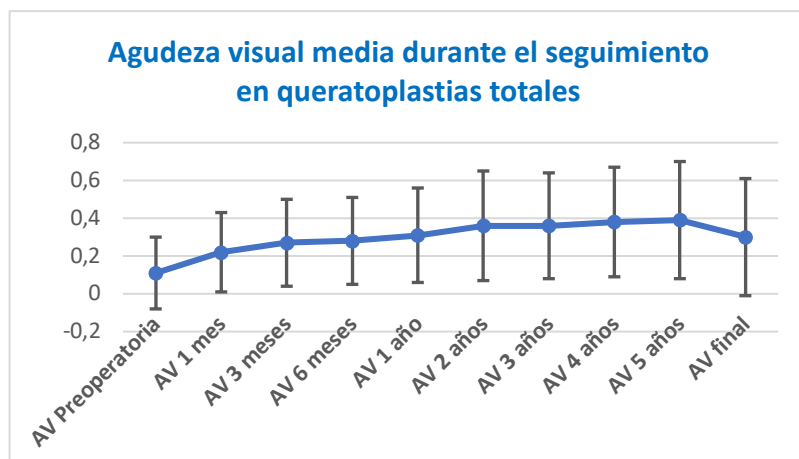
La MAVC media preoperatoria fue significativamente inferior en el grupo de queratoplastias penetrantes que en otras técnicas ($p < 0,001$). La MAVC media al final del seguimiento no tuvo diferencias significativas entre el grupo de penetrantes ($0,28 \pm 0,31$) y el grupo del resto de técnicas, agrupando lamelares, lamelares periféricas y escleroqueratoplastias ($0,40 \pm 0,30$, $p = 0,098$), aunque fue inferior para los penetrantes. Tampoco hubo diferencias en la MAVC final media para los grupos de riesgo: $0,36 \pm 0,32$ (IC 95% 0,27-0,44) en ojos de bajo riesgo, $0,27 \pm 0,30$ (IC 95% 0,12-0,41) en riesgo medio, y $0,20 \pm 0,26$ (IC 95% 0,10-0,29) en riesgo alto ($p = 0,062$).

Tabla 50. Agudeza visual mejor corregida media a lo largo del seguimiento en la muestra total de queratoplastias y por técnicas quirúrgicas.

Agudeza visual mejor corregida durante el seguimiento	N	Media	DE	Mínima	Máxima
<u>Queratoplastias totales</u>					
Preoperatoria	107	0,12	0,19	0	1
1 mes	108	0,22	0,21	0	1
3 meses	98	0,27	0,23	0	1
6 meses	92	0,28	0,23	0	1
1 año	86	0,31	0,25	0	1
2 años	73	0,36	0,29	0	1
3 años	61	0,36	0,28	0	1
4 años	54	0,38	0,29	0	1
5 años	52	0,39	0,31	0	1
Final	109	0,30	0,31	0	1
<u>Queratoplastias penetrantes</u>					
Preoperatoria	83	0,08	0,13	0	0,7
1 mes	86	0,18	0,18	0	0,7
3 meses	82	0,25	0,21	0	0,8
6 meses	77	0,24	0,21	0	0,8
1 año	72	0,27	0,23	0	0,8
2 años	62	0,33	0,29	0	1
3 años	50	0,33	0,29	0	1
4 años	45	0,35	0,29	0	1
5 años	43	0,36	0,31	0	1
Final	88	0,28	0,31	0	1
<u>Queratoplastias lamelares</u>					
Preoperatoria	15	0,26	0,21	0,02	0,6
1 mes	12	0,32	0,24	0,03	0,6
3 meses	9	0,44	0,22	0,03	0,6
6 meses	9	0,44	0,20	0,03	0,6
1 año	9	0,45	0,19	0,16	0,7
2 años	9	0,53	0,26	0,20	0,9
3 años	9	0,51	0,25	0,10	0,8
4 años	9	0,50	0,26	0,03	0,8
5 años	9	0,51	0,24	0,02	0,8
Final	12	0,39	0,30	0,02	0,8
<u>Otras queratoplastias</u>					
Preoperatoria	9	0,31	0,37	0,02	1
1 mes	9	0,37	0,32	0,02	1
3 meses	7	0,38	0,34	0,02	1
6 meses	6	0,54	0,36	0,03	1
1 año	5	0,6	0,23	0,4	1
2 años	2	0,5	0	0,5	0,5
3 años	2	0,45	0,07	0,4	0,5
4 años	0	-	-	-	-
5 años	0	-	-	-	-
Final	9	0,41	0,30	0,02	1
MAVC preoperatoria QPP	83	0,08	0,13	$p < 0,001$ IC 95% -0,28 - -0,13	
MAVC preoperatoria otras técnicas	24	0,28	0,27		
Diferencia medias MAVC pre QPP vs otras técnicas		-0,20	0,04		
MAVC final QPP	88	0,28	0,32	$p = 0,098$ IC 95% -0,27 - 0,02	
MAVC final otras técnicas	21	0,40	0,30		
Diferencia medias MAVC final QPP vs otras técnicas		-0,12	0,08		

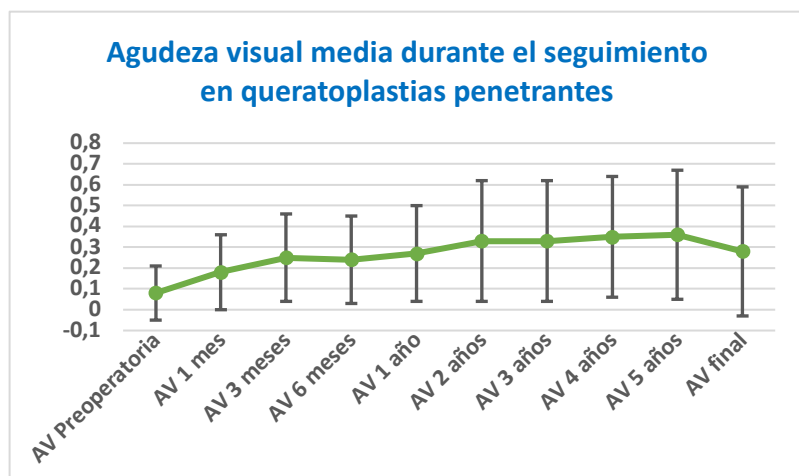
DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; QPP: queratoplastia penetrante.

Figura 11. Agudezas visuales medias a lo largo del seguimiento en la muestra total de queratoplastias.



AV: agudeza visual mejor corregida.

Figura 12. Agudezas visuales medias a lo largo del seguimiento en la muestra de queratoplastias penetrantes.



AV: agudeza visual mejor corregida.

Se produjo una mejoría significativa de la agudeza visual media durante todo el seguimiento, para los diferentes tiempos de seguimiento ($p < 0,001$). La tabla 51 muestra la mejoría de AV para cada tiempo del seguimiento, con la diferencia entre la MAVC media en cada tiempo y la MAVC media preoperatoria o basal. La MAVC inicial preoperatoria media fue de $0,12 \pm 0,19$, y la MAVC final media de $0,3 \pm 0,31$, con una ganancia visual media al final del seguimiento de $0,18 \pm 0,27$ (IC 95% 0,13-0,23, $p < 0,001$), según el optotipo de Snellen.

Tabla 51. Cambios en la agudeza visual mejor corregida media durante el seguimiento en la muestra total de queratoplastias.

Cambios en la agudeza visual media durante el seguimiento	N	Media	DE	IC 95%	p
AV Pre – AV 1 mes	103	0,10	0,18	0,06 – 0,13	< 0,001
AV Pre – AV 3 meses	94	0,15	0,19	0,11 – 0,19	< 0,001
AV Pre – AV 6 meses	89	0,15	0,20	0,11 – 0,19	< 0,001
AV Pre – AV 1 año	83	0,17	0,22	0,12 – 0,22	< 0,001
AV Pre – AV 2 años	70	0,22	0,27	0,15 – 0,28	< 0,001
AV Pre – AV 3 años	58	0,21	0,28	0,13 – 0,28	< 0,001
AV Pre – AV 4 años	51	0,22	0,29	0,14 – 0,30	< 0,001
AV Pre – AV 5 años	49	0,23	0,29	0,15 – 0,31	< 0,001
AV Pre – AV final	104	0,18	0,27	0,13 – 0,23	< 0,001

AV: agudeza visual mejor corregida; DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Analizando por grupo de técnica de queratoplastia, esta mejoría visual al final del seguimiento fue significativa para los grupos de técnicas de queratoplastia penetrantes ($p < 0,001$) y lamelares ($p = 0,05$), pero no para escleroqueratoplastias y lamelares periféricas ($p = 0,157$) (tabla 52).

Tabla 52. Cambios en la agudeza visual (diferencia entre agudeza visual mejor corregida final y preoperatoria) en la muestra de queratoplastias totales y por técnica quirúrgica agrupada.

Cambios en la agudeza visual al final del seguimiento	N	Media	DE	IC 95%	p
Queratoplastias totales					
MAVC Preoperatoria	104	0,12	0,19		
MAVC final	104	0,30	0,31		
Ganancia visual	104	0,18	0,27	0,13 – 0,23	< 0,001
Queratoplastias penetrantes					
MAVC Preoperatoria	83	0,08	0,13		
MAVC final	83	0,28	0,32		
Ganancia visual	83	0,20	0,42	0,14 – 0,26	< 0,001
Queratoplastias lamelares					
MAVC Preoperatoria	12	0,27	0,22		
MAVC final	12	0,39	0,30		
Ganancia visual	12	0,12	0,19	0,002 – 0,24	0,050
Otras queratoplastias					
MAVC Preoperatoria	9	0,31	0,37		
MAVC final	9	0,41	0,30		
Ganancia visual	9	0,10	0,18	0,04 – 0,23	0,157
Queratoplastias no penetrantes					
MAVC Preoperatoria	21	0,29	0,28		
MAVC final	21	0,40	0,29		
Ganancia visual	21	0,11	0,18	0,02 – 0,18	0,013

MAVC: agudeza visual mejor corregida; DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Agrupando las agudezas visuales en cuatro categorías, tal y como resume la tabla 53, el 66,3% de las queratoplastias totales partían de una MAVC preoperatoria igual o inferior a 0,05, y el 21,5% comprendida entre 0,1 y 0,3. Solamente en dos ojos la MAVC

inicial era igual o superior a 0,7 (1,9%). La AV final mejor corregida al final del seguimiento siguió siendo en su mayoría inferior a 0,1 (43,5%), pero se produjo un incremento del porcentaje de ojos dentro de los dos grupos con mejor visión, en el grupo de AV entre 0,4-0,6 del 10,3% al 20,4%, y en el grupo de AV igual o superior a 0,7, del 1,9% al 15,7% (tabla 53). La tabla 54 y la figura 13 muestran la distribución de categorías de AV por técnica quirúrgica.

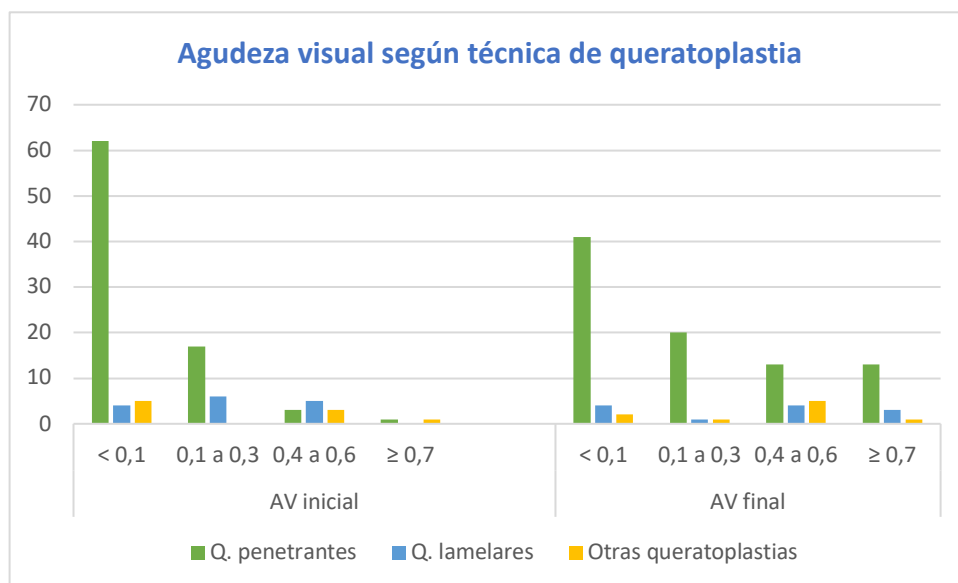
Tabla 53. Categorías de agudeza visual, preoperatoria y final, en la muestra total de queratoplastias.

Categorías de agudeza visual mejor corregida		Queratoplastias totales	
		N	Frecuencia
Agudeza visual preoperatoria		107	
< 0,1		71	66,3%
0,1 a 0,3		23	21,5%
0,4 a 0,6		11	10,3%
≥ 0,7		2	1,9%
Agudeza visual final		108	
< 0,1		47	43,5%
0,1 a 0,3		22	20,4%
0,4 a 0,6		22	20,4%
≥ 0,7		17	15,7%

Tabla 54. Categorías de agudeza visual por técnica quirúrgica de queratoplastia.

Categorías de agudeza visual por técnica de queratoplastia	Queratoplastias penetrantes		Queratoplastias lamelares		Otras queratoplastias	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Agudeza visual preoperatoria	83		15		9	
< 0,1	62	74,7%	4	26,7%	5	55,6%
0,1 a 0,3	17	20,5%	6	40%	0	0%
0,4 a 0,6	3	3,6%	5	33,3%	3	33,3%
≥ 0,7	1	1,2%	0	0%	1	11,1%
Agudeza visual final	87		12		9	
< 0,1	41	47,1%	4	33,3%	2	22,2%
0,1 a 0,3	20	23%	1	8,3%	1	11,1%
0,4 a 0,6	13	14,9%	4	33,3%	5	55,6%
≥ 0,7	13	14,9%	3	25%	1	11,1%

Figura 13. Categorías de agudeza visual por técnica quirúrgica de queratoplastia.



Las tablas 55 y 56, y la figura 14, resumen la distribución de valores de agudeza visual mejor corregida preoperatoria y al final del seguimiento, según el optotipo Snellen, en la muestra total y por técnica quirúrgica.

Tabla 55. Distribución de agudezas visuales preoperatorias y finales en la muestra total de queratoplastias ($N = 107$ y $N = 108$, respectivamente).

Valores de agudeza visual en las queratoplastias totales	MAVC inicial		MAVC final	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Amaurosis	1	0,9%	3	2,8%
Percepción de luz	11	10,3%	9	8,3%
Movimiento de manos	18	16,8%	14	13%
Cuenta dedos	40	37,4%	21	19,4%
0,05	2	1,9%	0	0%
0,1	7	6,5%	2	1,9%
0,16	3	2,8%	3	2,8%
0,2	10	9,3%	4	3,7%
0,25	0	0%	0	0%
0,3	2	1,9%	13	12%
0,4	2	1,9%	6	5,6%
0,5	4	3,7%	8	7,4%
0,6	5	4,7%	8	7,4%
0,7	1	0,9%	4	3,7%
0,8	0	0%	6	5,6%
0,9	0	0%	1	0,9%
1	1	0,9%	6	5,6%

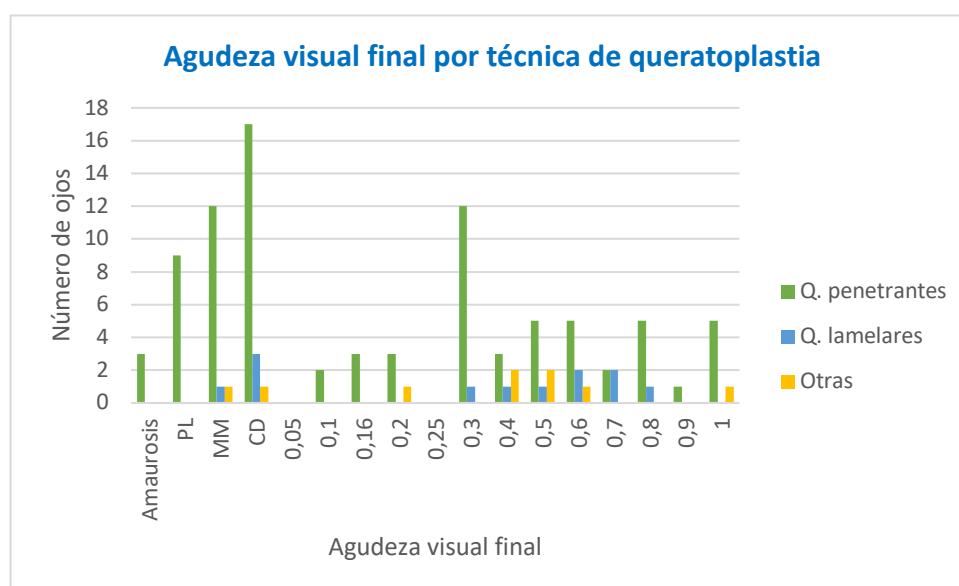
MAVC: agudeza visual mejor corregida.

Tabla 56. Distribución de agudezas visuales preoperatorias y finales por técnica de queratoplastia.

Agudeza visual por técnica de queratoplastia	Queratoplastias penetrantes		Queratoplastias lamelares		Otras queratoplastias	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia
MAVC inicial						
Amaurosis	1	1,2%	0	0%	0	0%
Percepción de luz	11	13,3%	0	0%	0	0%
Movimiento de manos	15	18,1%	1	6,7%	3	22,2%
Cuenta dedos	34	41%	3	20%	1	33,3%
0,05	2	2,4%	0	0%	0	0%
0,1	7	8,4%	0	0%	0	0%
0,16	3	3,6%	0	0%	0	0%
0,2	4	4,8%	6	40%	0	0%
0,25	0	0%	0	0%	0	0%
0,3	2	2,4%	0	0%	0	0%
0,4	1	1,2%	1	6,7%	0	0%
0,5	1	1,2%	2	13,3%	1	11,1%
0,6	1	1,2%	2	13,3%	2	22,2%
0,7	1	1,2%	0	0%	0	0%
0,8	0	0%	0	0%	0	0%
0,9	0	0%	0	0%	0	0%
1	0	0%	0	0%	1	11,1%
MAVC final						
Amaurosis	3	3,4%	0	0%	0	0%
Percepción de luz	9	10,3%	0	0%	0	0%
Movimiento de manos	12	13,8%	1	8,3%	1	11,1%
Cuenta dedos	17	19,5%	3	25%	1	11,1%
0,05	0	0%	0	0%	0	0%
0,1	2	2,3%	0	0%	0	0%
0,16	3	3,4%	0	0%	0	0%
0,2	3	3,4%	0	0%	1	11,1%
0,25	0	0%	0	0%	0	0%
0,3	12	13,8%	1	8,3%	0	0%
0,4	3	3,4%	1	8,3%	2	22,2%
0,5	5	5,7%	1	8,3%	2	22,2%
0,6	5	5,7%	2	16,7%	1	11,1%
0,7	2	2,3%	2	16,7%	0	0%
0,8	5	5,7%	1	8,3%	0	0%
0,9	1	1,1%	0	0%	0	0%
1	5	5,7%	0	0%	1	11,1%

MAVC: agudeza visual mejor corregida.

Figura 14. Distribución de agudezas visuales finales por técnica de queratoplastia.



Hubo un ojo con AV inicial y final de no percepción de luz, ya presente antes de la realización de una queratoplastia penetrante por perforación ocular. En otros dos ojos operado de QPP por queratopatía bullosa, que tuvieron un desprendimiento de retina como complicación, la AV final también fue de amaurosis. La MAVC inicial y final fue de la unidad en un caso de queratoplastia lamelar periférica por un pterigion. La AV no fue valorable durante el seguimiento en una paciente pediátrica de 2 años en la que se realizó una queratoplastia penetrante en ambos ojos por un dermoide corneal.

La mejor AV final corregida fue de la 1 en cinco ojos intervenidos de queratoplastia penetrante con seguimiento completo durante los 5 años posteriores a la cirugía (tabla 57). En todos los casos se trataba del primer trasplante y eran pacientes jóvenes, cuatro de los ojos intervenidos por queratocono (entre 25 y 28 años) y un caso de un varón de 44 años por un leucoma herpético.

Tabla 57. Características de los ojos con seguimiento postoperatorio completo durante 5 años (N = 5).

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Diagnóstico	Ectasia	Herpes	Ectasia	Ectasia	Ectasia
Edad	26	44	28	25	27
Nº trasplante	1	1	1	1	1
MAVC preoperatoria	0,03	0,1	0,4	0,16	0,03
MAVC 1 mes	0,4	0,7	0,4	0,4	0,1
MAVC 3 meses	0,6	0,8	0,5	0,3	0,3
MAVC 6 meses	0,5	0,7	0,5	0,3	0,3
MAVC 1 año	0,5	0,8	0,5	0,4	0,4
MAVC 2 años	0,8	0,8	0,8	0,5	1
MAVC 3 años	0,8	0,4	0,6	0,5	1
MAVC 4 años	0,8	0,5	0,6	0,5	1
MAVC 5 años	0,8	0,4	0,6	0,8	1
MAVC final	1	1	1	1	1
Procedimiento refractivo	Ninguno	Arcuatas + puntos tracción	LDC	LDC	LDC

MAVC: agudeza visual mejor corregida; LDC: lentes de contacto.

2. DATOS QUERATOMÉTRICOS Y TOPOGRÁFICOS

Los datos queratométricos y otros datos obtenidos mediante topografía con Pentacam se muestran en la tabla 58, junto con el tiempo medio de retirada de la sutura corneal.

Tabla 58. Datos queratométricos y topográficos obtenidos mediante topografía con Pentacam de la muestra de queratoplastias.

Datos topográficos	Medida	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
<u>Queratoplastias totales</u>						
Km	dioptrías					
Inicial		18	51,73	11,05	39,3	71,3
Final		73	44,73	5,68	25,1	65,7
Astigmatismo final	dioptrías	73	6,64	4,7	0,4	28,4
Paquimetría	micras					
Previa		20	480,75	177,93	154	848
Final		75	626,85	118,09	420	1163
Amplitud ángulo camerular	grados					
Antes de retirada de sutura		49	32,54	10,07	6	62,8
Tras retirada de sutura		52	43,08	9,93	25,7	72,4
Retirada sutura	meses	72	18,9	11,33	1	62
<u>Queratoplastias penetrantes</u>						
Km	dioptrías					
Inicial		15	51,26	11,53	39,3	71,3
Final		61	44,82	5,515	31,2	65,7
Astigmatismo final	dioptrías	61	6,63	4,04	0,4	17,4
Paquimetría	micras					
Previa		17	493,71	189,98	154	848
Final		63	631,51	121,09	420	1163
Amplitud ángulo camerular	grados					
Antes de retirada de sutura		44	32,29	9,14	6	47,7
Tras retirada de sutura		44	43,71	10,28	27	72,4
Retirada sutura	meses	60	20,80	10,15	9	62
<u>Queratoplastias lamelares</u>						
Km	dioptrías					
Inicial		3	54,07	9,88	45	52,6
Final		9	46,48	3,21	42,6	53,3
Astigmatismo final	dioptrías	9	4,58	3,07	1,6	9,6
Paquimetría	micras					
Previa						
Final		9	580,33	52,91	537	708
Amplitud ángulo camerular	grados					
Antes de retirada de sutura		4	34,5	20,34	15,3	62,8
Tras retirada de sutura		7	40,27	7,67	25,7	50,2
Retirada sutura	meses	8	11,63	15,12	1	41
<u>Otras queratoplastias</u>						
Km	dioptrías					
Inicial		0	-	-	-	-
Final		3	37,5	10,81	25,1	44,9
Astigmatismo final	dioptrías	3	12,93	13,75	2,1	28,4
Paquimetría	micras					
Previa		0	-	-	-	-
Final		3	668,67	192,89	546	891
Amplitud ángulo camerular	grados					
Antes de retirada de sutura		1	36	-	36	36
Tras retirada de sutura		1	35,1	-	35,1	35,1
Retirada sutura	meses	4	5	2,16	2	7

DE: desviación estándar; Km: queratometría media.

Se encontraron diferencias significativas entre la paquimetría inicial y final, entre la queratometría preoperatoria y al final del seguimiento, y en la amplitud del ángulo camerular antes y tras la retirada de la sutura, tal y como se muestra en la tabla 59.

Tabla 59. Cambios en parámetros topográficos al inicio y fin del seguimiento en la muestra total de queratoplastias. Comparativa del astigmatismo final por técnica de queratoplastia.

	N	Media	DE	IC 95%	p
Paquimetría (micras)					
PQM Pre – PQM final	15	-186,27	171,62	-263,30 – -73,23	0,002
Km (dioptrías)					
Km Pre – Km final	13	-9,00	14,10	0,48 – 17,52	0,040
Amplitud ángulo (grados)					
Pre - Post retirada de sutura	45	-10,04	11,94	-13,63 – -6,46	< 0,001
Astigmatismo final (dioptrías)					
Queratoplastias penetrantes	61	6,63	4,04	5,50 – 7,55	0,029
Queratoplastias lamelares	9	4,58	3,07	2,18 – 6,93	
Otras queratoplastias	3	12,93	13,75	-21,15 – 46,49	

PQM: paquimetría; Km: queratometría media; DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

El defecto refractivo medio final, medido como astigmatismo corneal topográfico en el Pentacam, fue de $6,64 \pm 4,7$ dioptrías (dp) en la muestra total. El astigmatismo fue significativamente superior en el grupo de escleroqueratoplastias y queratoplastias lamelares periféricas (12,93 dp vs 6,63 dp en penetrantes y 4,58 dp en lamelares, $p = 0,029$) (tabla 59). En el 14,9% (17 ojos) se realizó una intervención para corregir el defecto refractivo residual. Así, en siete ojos (6,1%) se corrigió el defecto mediante lentes de contacto semirrígidas gas-permeables, en dos ojos (1,8%) se implantaron segmentos intraestromales, en cuatro ojos (3,5%) se realizaron incisiones arcuatas corneales aisladas, y en otros cuatro ojos (3,5%), incisiones arcuatas con puntos de tracción corneal en el eje opuesto. Todos estos tratamientos para reducir el elevado astigmatismo post queratoplastia (superior a cinco dioptrías) fueron realizados en ojos intervenidos de queratoplastia penetrante (15 ojos, 16,7% de las queratoplastias penetrantes), excepto dos casos: un ojo con queratopatía bullosa operado de DSAEK y otro ojo con ectasia corneal operado mediante DALK, en los que se realizaron incisiones arcuatas.

3. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA AGUDEZA VISUAL FINAL EN QUERATOPLASTIAS PENETRANTES

Se analizaron los factores con influencia significativa en la agudeza visual al final del seguimiento, en el grupo de queratoplastias penetrantes (tabla 60). Las siguientes variables demostraron una influencia significativa en la agudeza visual final en la muestra de queratoplastias penetrantes: patología o diagnóstico original ($p = 0,031$), estado del cristalino al final del seguimiento ($p = 0,001$) y tipo de lente intraocular ($p = 0,007$), la supervivencia del injerto durante los dos primeros años de la cirugía ($p = 0,01$ en el primer año y $p < 0,001$ en el segundo año), la realización de procedimientos refractivos ($p = 0,004$), la AV inicial ($p = 0,002$), y la respuesta al tratamiento del primer episodio de rechazo, con reversibilidad o no ($p = 0,008$).

El tamaño del diámetro del injerto donante, la presencia de recidiva de enfermedad de base, o la existencia de complicaciones precoces a nivel de las suturas no fueron significativas para las categorías de AV final.

Tabla 60. Variables con influencia en la mejor agudeza visual corregida final en queratoplastias penetrantes.

	Agudeza visual mejor corregida final			
	< 0,1	0,1 a 0,3	0,4 a 0,6	≥ 0,7
Diagnóstico actual	X² 28,189 (p = 0,059); N = 87			
<i>Queratopatía bullosa</i>	11(45,8%)	7(29,2%)	5(20,8%)	1(4,2%)
<i>Herpes</i>	2(28,6%)	3(42,9%)	1(14,3%)	1(14,3%)
<i>Distrofias</i>	3(33,3%)	1(11,1%)	3(33,3%)	2(22,2%)
<i>Trauma o perforación</i>	5(71,4%)	1(14,3%)	1(14,3%)	0(0%)
<i>Ectasia</i>	4(26,7%)	2(13,3%)	2(13,3%)	7(46,7%)
<i>Opacidades</i>	3(50%)	2(33,3%)	1(16,7%)	0(0%)
<i>Retrasplante</i>	13(68,4%)	4(21,1%)	0(0%)	2(10,5%)
Diagnóstico original	X² 26,729 (p = 0,031); N = 87			
<i>Queratopatía bullosa</i>	11(44%)	7(28%)	5(20%)	2(8%)
<i>Herpes</i>	4(36,4%)	5(45,5%)	1(9,1%)	1(9,1%)
<i>Distrofias</i>	5(38,5%)	2(15,4%)	3(23,1%)	3(23,1%)
<i>Trauma o perforación</i>	6(66,7%)	2(22,2%)	1(11,1%)	0(0%)
<i>Ectasia</i>	4(26,7%)	2(13,3%)	2(13,3%)	7(46,7%)
<i>Opacidades</i>	11(78,6%)	2(14,3%)	1(7,1%)	0(0%)
Causa de retrasplante	X² 16,564 (p = 0,056); N = 87			
<i>Trasplante 1°</i>	28(41,2%)	16(23,5%)	13(19,1%)	11(16,2%)
<i>Rechazo</i>	11(84,6%)	1(7,7%)	0(0%)	1(7,7%)
<i>Otras causas</i>	2(50%)	1(25%)	0(0%)	1(25%)
<i>Trauma o perforación</i>	0(0%)	2(100%)	0(00%)	0(0%)
Cristalino	X² 22,611 (p = 0,007); N = 74			
<i>Fáquico</i>	3(23,1%)	2(15,4%)	2(15,4%)	6(46,2%)
<i>LIO cámara posterior</i>	25(47,2%)	16(30,2%)	9(17%)	3(5,7%)
<i>LIO cámara anterior</i>	5(83,3%)	1(16,7%)	0(0%)	0(0%)
<i>Afaquia</i>	2(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Pseudofaquia final	X² 17,592 (p = 0,001); N = 74			
<i>Fáquico</i>	3(23,1%)	2(15,4%)	2(15,4%)	6(46,2%)
<i>Pseudofáquico</i>	32(52,5%)	17(27,9%)	9(14,8%)	3(4,9%)
Supervivencia 1 año	X² 11,270 (p = 0,010); N = 74			
<i>Injerto fracasado</i>	9(90%)	1(10%)	0(0%)	0(0%)
<i>Injerto transparente</i>	22(34,4%)	17(26,6%)	12(18,8%)	13(20,3%)
Supervivencia 2 años	X² 17,852 (p < 0,001); N = 62			
<i>Injerto fracasado</i>	9(100%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)
<i>Injerto transparente</i>	14(26,4%)	16(30,2%)	11(20,8%)	12(22,6%)
Diámetro injerto	X² 2,964 (p = 0,397); N = 79			
≤ 8 mm	27(40,3%)	16(23,9%)	12(17,9%)	12(17,9%)
> 8 mm	8(66,7%)	2(16,7%)	1(8,3%)	1(8,3%)
Procedimiento refractivo	X² 28,731 (p = 0,004); N = 87			
<i>Ninguno</i>	41(56,9%)	13(18,1%)	11(15,3%)	7(16,2%)
<i>Incisiones arcuatas</i>	0(0%)	2(100%)	0(0%)	0(0%)
<i>Anillos</i>	0(0%)	1(50%)	0(0%)	1(50%)
<i>Lentes de contacto</i>	0(0%)	2(28,6%)	2(28,6%)	3(42,9%)
<i>Arcuatas + puntos tracción</i>	0(0%)	2(50%)	0(0%)	2(50%)
Agudeza visual mejor corregida inicial	X² 25,973 (p = 0,002); N = 83			
< 0,1	38(61,3%)	10(16,1%)	8(12,9%)	6(9,7%)
0,1 a 0,3	2(12,5%)	7(43,8%)	3(18,8%)	4(25%)
0,4 a 0,6	0(0%)	0(0%)	1(33,3%)	2(66,7%)
≥ 0,7	0(0%)	0(0%)	1(50%)	1(50%)
Recidiva enfermedad base	X² 1,292 (p = 0,731); N = 86			
<i>No</i>	30(43,5%)	17(24,6%)	11(15,9%)	11(15,9%)
<i>Sí</i>	10(58,8%)	3(17,6%)	2(11,8%)	2(11,8%)
Complicaciones suturas	X² 2,117 (p = 0,548); N = 87			
<i>No</i>	34(51,5%)	14(21,2%)	9(13,6%)	9(13,6%)
<i>Sí</i>	7(33,3%)	6(28,6%)	4(19%)	4(19%)
Rechazo	X² 4,347 (p = 0,226); N = 87			
<i>No</i>	24(46,2%)	10(19,2%)	7(13,5%)	11(21,2%)
<i>Sí</i>	17(48,6%)	10(28,6%)	6(17,1%)	2(5,7%)
Primer rechazo	X² 11,401 (p = 0,249); N = 87			
<i>No</i>	24(46,2%)	10(19,24%)	7(13,5%)	11(21,2%)
<i>Endotelial</i>	8(47,1%)	5(29,4%)	4(23,5%)	0(0%)
<i>Estromal</i>	8(66,7%)	3(25%)	0(0%)	1(8,3%)
<i>Epitelial</i>	1(16,7%)	2(33,3%)	2(33,3%)	1(16,7%)
Reversibilidad primer rechazo	X² 11,717 (p = 0,008); N = 35			
<i>No reversible</i>	10(90,9%)	1(9,1%)	0(0%)	0(0%)
<i>Reversible</i>	7(29,3%)	9(37,5%)	6(25%)	2(8,3%)

mm: milímetros; LDC: lente de contacto.

La presencia de complicaciones de suturas, agrupando precoces y tardías, tampoco tuvo influencia en la MAVC media final, en el astigmatismo final topográfico ni en la queratometría media final ($p = 0,523$, $p = 0,971$ y $p = 0,789$, respectivamente) (tabla 61).

Tabla 61. Influencia de la presencia de complicaciones de suturas en los resultados refractivos de queratoplastias penetrantes.

Complicaciones de suturas	N	Media	DE	IC 95%	p
Astigmatismo final					
No complicaciones de suturas	41	6,52	3,90		
Complicaciones de suturas	17	6,56	4,21		
Diferencia		-0,04	1,19	-2,48 – 2,39	0,971
Km final					
No complicaciones de suturas	40	44,82	4,43		
Complicaciones de suturas	18	45,35	7,70		
Diferencia		-0,53	1,95	-4,56 – 3,51	0,789
MAVC final					
No complicaciones de suturas	67	0,26	0,31		
Complicaciones de suturas	21	0,31	0,32		
Diferencia		-0,05	0,08	-0,21 – 0,11	0,523

Km: queratometría media; MAVC: mejor agudeza visual corregida; DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

No hubo diferencias en el astigmatismo final medio dentro de las cuatro categorías de agudeza visual final ($p = 0,413$).

Tabla 62. Astigmatismo final en cada categoría de agudeza visual mejor corregida al final del seguimiento en queratoplastias penetrantes.

Astigmatismo final	N	Media	DE	IC 95%	p
MAVC final < 0,1	16	7,34	4,01	5,21 – 9,48	
MAVC final 0,1-0,3	16	6,65	4,13	4,45 – 8,85	0,413
MAVC final 0,4-0,6	12	6,78	4,71	3,79 – 9,78	
MAVC final ≥ 0,7	12	4,81	2,98	2,91 – 6,70	

DE: desviación estándar; IC 95: intervalo de confianza del 95%.

En las tablas 63-66 se muestran los cambios de agudeza visual mejor corregida media en las queratoplastias penetrantes durante el seguimiento, en función de diferentes variables.

Tabla 63. Cambios en la agudeza visual mejor corregida media durante el seguimiento en queratoplastias penetrantes según el diagnóstico original.

Diagnóstico original	N	Media	DE	IC 95%	p
Queratopatía bullosa					
AV Pre – AV 1 mes	32	0,92	0,18	0,03 – 0,16	0,007
AV Pre – AV 3 meses	32	0,16	0,19	0,10 – 0,23	<0,001
AV Pre – AV 6 meses	29	0,15	0,22	0,07 – 0,24	0,001
AV Pre – AV 1 año	26	0,14	0,22	0,05 – 0,23	0,004
AV Pre – AV 2 años	19	0,13	0,24	0,02 – 0,25	0,027
AV Pre – AV 3 años	13	0,13	0,28	-0,04 – 0,29	0,122
AV Pre – AV 4 años	13	0,12	0,27	-0,05 – 0,28	0,142
AV Pre – AV 5 años	12	0,15	0,27	-0,02 – 0,32	0,081
AV Pre – AV final	33	0,13	0,24	0,05 – 0,22	0,003
Herpes					
AV Pre – AV 1 mes	18	0,12	0,17	0,04 – 0,21	0,007
AV Pre – AV 3 meses	17	0,13	0,19	0,03 – 0,23	0,015
AV Pre – AV 6 meses	17	0,14	0,19	0,05 – 0,24	0,006
AV Pre – AV 1 año	15	0,20	0,24	0,07 – 0,33	0,006
AV Pre – AV 2 años	14	0,22	0,29	0,05 – 0,39	0,015
AV Pre – AV 3 años	12	0,14	0,22	-0,01 – 0,28	0,058
AV Pre – AV 4 años	10	0,13	0,23	-0,03 – 0,30	0,101
AV Pre – AV 5 años	8	0,06	0,18	-0,09 – 0,21	0,404
AV Pre – AV final	18	0,14	0,26	0,01 – 0,27	0,037
Distrofias/Degeneraciones					
AV Pre – AV 1 mes	6	0,19	0,24	-0,07 – 0,44	0,116
AV Pre – AV 3 meses	6	0,20	0,27	-0,08 – 0,49	0,129
AV Pre – AV 6 meses	6	0,17	0,28	-0,13 – 0,47	0,196
AV Pre – AV 1 año	6	0,20	0,28	-0,10 – 0,49	0,150
AV Pre – AV 2 años	6	0,14	0,27	-0,14 – 0,42	0,261
AV Pre – AV 3 años	6	0,19	0,36	-0,26 – 0,63	0,312
AV Pre – AV 4 años	4	0,26	0,33	-0,27 – 0,79	0,218
AV Pre – AV 5 años	4	0,29	0,23	-0,08 – 0,65	0,088
AV Pre – AV final	6	0,19	0,23	-0,06 – 0,43	0,108
Trauma					
AV Pre – AV 1 mes	10	0,04	0,13	-0,05 – 0,13	0,310
AV Pre – AV 3 meses	7	0,08	0,11	-0,02 – 0,18	0,109
AV Pre – AV 6 meses	7	0,10	0,14	-0,03 – 0,22	0,098
AV Pre – AV 1 año	7	0,13	0,12	0,02 – 0,24	0,030
AV Pre – AV 2 años	6	0,16	0,13	0,02 – 0,30	0,034
AV Pre – AV 3 años	3	0,05	0,10	-0,20 – 0,30	0,458
AV Pre – AV 4 años	3	0,05	0,10	-0,20 – 0,30	0,458
AV Pre – AV 5 años	3	0,09	0,16	-0,31 – 0,48	0,444
AV Pre – AV final	10	0,13	0,16	0,01 – 0,24	0,035
Ectasia corneal					
AV Pre – AV 1 mes	16	0,14	0,20	0,03 – 0,24	0,016
AV Pre – AV 3 meses	16	0,23	0,21	0,12 – 0,34	0,001
AV Pre – AV 6 meses	15	0,19	0,17	0,10 – 0,28	0,001
AV Pre – AV 1 año	15	0,25	0,23	0,13 – 0,38	0,001
AV Pre – AV 2 años	14	0,42	0,30	0,24 – 0,59	<0,001
AV Pre – AV 3 años	14	0,42	0,31	0,24 – 0,60	<0,001
AV Pre – AV 4 años	12	0,47	0,29	0,29 – 0,66	<0,001
AV Pre – AV 5 años	13	0,47	0,34	0,26 – 0,67	<0,001
AV Pre – AV final	16	0,46	0,37	0,26 – 0,65	<0,001

AV: agudeza visual mejor corregida; DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 64. Cambios en la agudeza visual mejor corregida media durante el seguimiento en queratoplastias penetrantes según el grupo de riesgo.

Grupo de riesgo	N	Media	DE	IC 95%	p
Riesgo bajo					
AV Pre – AV 1 mes	40	0,14	0,21	0,07 – 0,20	< 0,001
AV Pre – AV 3 meses	40	0,24	0,21	0,17 – 0,30	< 0,001
AV Pre – AV 6 meses	38	0,20	0,20	0,13 – 0,26	< 0,001
AV Pre – AV 1 año	36	0,21	0,23	0,13 – 0,28	< 0,001
AV Pre – AV 2 años	32	0,29	0,30	0,18 – 0,39	< 0,001
AV Pre – AV 3 años	28	0,32	0,33	0,19 – 0,45	< 0,001
AV Pre – AV 4 años	27	0,33	0,32	0,20 – 0,45	< 0,001
AV Pre – AV 5 años	26	0,34	0,33	0,21 – 0,47	< 0,001
AV Pre – AV final	41	0,30	0,33	0,20 – 0,40	< 0,001
Riesgo medio					
AV Pre – AV 1 mes	10	0,12	0,17	-0,03 – 0,21	0,288
AV Pre – AV 3 meses	9	0,13	0,19	-0,01 – 0,23	0,176
AV Pre – AV 6 meses	8	0,14	0,19	-0,02 – 0,24	0,139
AV Pre – AV 1 año	7	0,20	0,24	-0,05 – 0,33	0,185
AV Pre – AV 2 años	6	0,22	0,29	-0,04 – 0,39	0,137
AV Pre – AV 3 años	3	0,14	0,22	-0,07 – 0,28	0,423
AV Pre – AV 4 años	3	0,13	0,23	-0,10 – 0,30	0,368
AV Pre – AV 5 años	3	0,06	0,18	-0,10 – 0,21	0,368
AV Pre – AV final	10	0,14	0,26	-0,02 – 0,27	0,152
Riesgo alto					
AV Pre – AV 1 mes	32	0,09	0,16	0,04 – 0,15	0,002
AV Pre – AV 3 meses	29	0,11	0,16	0,05 – 0,17	0,001
AV Pre – AV 6 meses	28	0,13	0,20	0,05 – 0,21	0,002
AV Pre – AV 1 año	26	0,17	0,23	0,08 – 0,27	0,001
AV Pre – AV 2 años	21	0,16	0,26	0,04 – 0,28	0,010
AV Pre – AV 3 años	16	0,08	0,18	-0,01 – 0,18	0,090
AV Pre – AV 4 años	12	0,07	0,19	-0,05 – 0,19	0,251
AV Pre – AV 5 años	11	0,07	0,17	-0,04 – 0,19	0,196
AV Pre – AV final	32	0,12	0,23	0,03 – 0,20	0,008

AV: agudeza visual mejor corregida; DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 65. Cambios en la agudeza visual durante el seguimiento en queratoplastias penetrantes según el cirujano.

Cirujano	N	Media	DE	IC 95%	p
Adjunto					
AV Pre – AV 1 mes	71	0,10	0,17	0,06 – 0,14	< 0,001
AV Pre – AV 3 meses	67	0,17	0,20	0,12 – 0,22	< 0,001
AV Pre – AV 6 meses	64	0,16	0,20	0,11 – 0,21	< 0,001
AV Pre – AV 1 año	60	0,18	0,23	0,12 – 0,25	< 0,001
AV Pre – AV 2 años	50	0,24	0,29	0,16 – 0,32	< 0,001
AV Pre – AV 3 años	40	0,25	0,30	0,16 – 0,35	< 0,001
AV Pre – AV 4 años	36	0,27	0,31	0,17 – 0,37	< 0,001
AV Pre – AV 5 años	34	0,28	0,30	0,17 – 0,39	< 0,001
AV Pre – AV final	72	0,21	0,24	0,14 – 0,28	< 0,001
Residente					
AV Pre – AV 1 mes	9	0,19	0,24	0,01 – 0,37	0,044
AV Pre – AV 3 meses	9	0,17	0,17	0,03 – 0,30	0,020
AV Pre – AV 6 meses	8	0,18	0,19	0,06 – 0,30	0,010
AV Pre – AV 1 año	7	0,19	0,24	0,07 – 0,31	0,008
AV Pre – AV 2 años	7	0,13	0,29	-0,07 – 0,33	0,171
AV Pre – AV 3 años	5	0,01	0,22	-0,23 – 0,25	0,896
AV Pre – AV 4 años	4	-0,04	0,23	-0,29 – 0,21	0,651
AV Pre – AV 5 años	4	-0,04	0,18	-0,30 – 0,21	0,630
AV Pre – AV final	9	0,15	0,26	-0,03 – 0,33	0,090

AV: agudeza visual mejor corregida; DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 66. Cambios en la agudeza visual mejor corregida media durante el seguimiento en queratoplastias penetrantes según la presencia de rechazo.

Rechazo	N	Media	DE	IC 95%	p
Sin rechazo					
AV Pre – AV 1 mes	49	0,10	0,18	0,05 – 0,15	< 0,001
AV Pre – AV 3 meses	46	0,16	0,20	0,11 – 0,22	< 0,001
AV Pre – AV 6 meses	42	0,15	0,20	0,09 – 0,21	< 0,001
AV Pre – AV 1 año	37	0,20	0,24	0,12 – 0,28	< 0,001
AV Pre – AV 2 años	31	0,26	0,30	0,15 – 0,37	< 0,001
AV Pre – AV 3 años	28	0,27	0,33	0,15 – 0,40	< 0,001
AV Pre – AV 4 años	25	0,29	0,33	0,16 – 0,43	< 0,001
AV Pre – AV 5 años	24	0,31	0,34	0,17 – 0,46	< 0,001
AV Pre – AV final	50	0,24	0,31	0,15 – 0,33	< 0,001
Rechazo					
AV Pre – AV 1 mes	33	0,12	0,19	0,06 – 0,19	0,001
AV Pre – AV 3 meses	32	0,17	0,20	0,09 – 0,24	< 0,001
AV Pre – AV 6 meses	32	0,16	0,19	0,09 – 0,23	< 0,001
AV Pre – AV 1 año	32	0,16	0,21	0,09 – 0,23	< 0,001
AV Pre – AV 2 años	28	0,18	0,25	0,08 – 0,28	0,001
AV Pre – AV 3 años	19	0,14	0,23	0,03 – 0,25	0,018
AV Pre – AV 4 años	17	0,14	0,23	0,02 – 0,26	0,023
AV Pre – AV 5 años	16	0,14	0,23	0,01 – 0,26	0,031
AV Pre – AV final	33	0,14	0,24	0,06 – 0,23	0,002
Rechazo endotelial					
AV Pre – AV 1 mes	17	0,13	0,18	0,04 – 0,23	0,007
AV Pre – AV 3 meses	16	0,20	0,19	0,10 – 0,31	0,001
AV Pre – AV 6 meses	16	0,18	0,22	0,06 – 0,30	0,006
AV Pre – AV 1 año	16	0,16	0,20	0,06 – 0,27	0,005
AV Pre – AV 2 años	15	0,17	0,24	0,03 – 0,30	0,020
AV Pre – AV 3 años	8	0,16	0,30	-0,09 – 0,41	0,178
AV Pre – AV 4 años	7	0,19	0,28	-0,07 – 0,45	0,131
AV Pre – AV 5 años	6	0,18	0,31	-0,15 – 0,51	0,212
AV Pre – AV final	17	0,13	0,22	0,02 – 0,24	0,023
Rechazo estromal					
AV Pre – AV 1 mes	11	0,17	0,19	0,04 – 0,30	0,016
AV Pre – AV 3 meses	11	0,19	0,21	0,05 – 0,33	0,013
AV Pre – AV 6 meses	11	0,16	0,19	0,03 – 0,29	0,017
AV Pre – AV 1 año	11	0,19	0,25	0,02 – 0,36	0,034
AV Pre – AV 2 años	8	0,19	0,31	-0,07 – 0,46	0,123
AV Pre – AV 3 años	6	0,09	0,15	-0,07 – 0,25	0,194
AV Pre – AV 4 años	5	0,08	0,18	-0,15 – 0,30	0,402
AV Pre – AV 5 años	5	0,05	0,14	-0,12 – 0,23	0,431
AV Pre – AV final	11	0,12	0,28	-0,08 – 0,29	0,220
Rechazo epitelial					
AV Pre – AV 1 mes	5	-0,03	0,16	-0,22 – 0,17	0,732
AV Pre – AV 3 meses	5	< 0,01	0,12	-0,15 – 0,15	0,973
AV Pre – AV 6 meses	5	0,10	0,10	-0,02 – 0,22	0,080
AV Pre – AV 1 año	5	0,08	0,08	-0,02 – 0,18	0,087
AV Pre – AV 2 años	5	0,21	0,22	-0,06 – 0,49	0,096
AV Pre – AV 3 años	5	0,15	0,21	-0,11 – 0,41	0,175
AV Pre – AV 4 años	5	0,14	0,23	-0,14 – 0,43	0,237
AV Pre – AV 5 años	5	0,16	0,21	-0,09 – 0,42	0,153
AV Pre – AV final	5	0,26	0,28	-0,08 – 0,61	0,102

AV: agudeza visual mejor corregida; DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Resultados 3

Análisis de las complicaciones en la muestra de queratoplastias realizadas durante los años 2006 y 2007 en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid

1. COMPLICACIONES EN QUERATOPLASTIAS

Las tablas 67 y 68 muestran el porcentaje de las principales complicaciones por técnica de queratoplastia y por grupo de riesgo, respectivamente.

Tabla 67. Complicaciones en la muestra total de queratoplastias por técnica de queratoplastia.

	QPP	No QPP	p	QP lamelares	Otras QP	Total
Complicaciones intraquirúrgicas	2,2%	0%	0,767	0%	0%	1,8%
Complicaciones precoces						
De superficie	41,3%	25%	<0,001	20%	33,3%	37,9%
Relacionadas con las suturas	22,8%	16,7%	0,513	26,7%	0%	21,6%
Luxación / desprendimiento del injerto	0%	25%	-	40%	0%	5,2%
Otras	1,1%	0%	0,608	6,7%	0%	1,8%
Complicaciones tardías superficie	22,8%	25%	0,628	20%	33,3%	23,3%
Vascularización global	12%	12,5%	0,942	6,7%	22,2%	12,1%
Catarata	26,6%	28,6%	0,450	25%	28,6%	26,6%
Complicaciones retinianas	21,7%	8,3%	0,615	6,7%	11,1%	19%
Glaucoma	43,5%	4,2%	0,002	6,7%	0%	35,3%
Ojo seco	53,8%	25%	0,050	27,3%	20%	45,8%
Complicaciones por microorganismos	9,8%	4,2%	0,798	6,7%	0%	10,5%
Rechazo	40,2%	12,5%	0,011	20%	0%	34,5%
Fracaso primario	0%	28%	<0,001	37,5%	11,1%	6,1%
Recidiva enfermedad de base	21,3%	24%	0,777	31,3%	11,1%	21,9%

QPP: queratoplastias lamelares; QP: queratoplastias.

Tabla 68. Complicaciones en la muestra total de queratoplastias por grupo de riesgo.

Complicaciones por grupo de riesgo	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto	p
Complicaciones intraquirúrgicas	0%	5%	2,9%	0,128
Complicaciones precoces				
De superficie	37,7%	30%	42,8%	0,349
Relacionadas con las suturas	26,2%	15%	17,1%	0,427
Otras	0%	0%	2,9%	0,311
Complicaciones tardías superficie	18%	25%	31,4%	0,426
Catarata	21,6%	13,3%	40,6%	0,333
Complicaciones retinianas	16,4%	20%	22,9%	0,729
Glaucoma	23%	50%	48,6%	0,040
Ojo seco	60,6%	65,6%	50%	0,674
Complicaciones por microorganismos	1,7%	0%	25,7%	0,014
Rechazo	31,1%	15%	51,4%	0,017

2. COMPLICACIONES INTRAQUIRÚRGICAS

Las complicaciones intraoperatorias aparecieron en un bajo porcentaje de la muestra, teniendo lugar un caso de sangrado iridiano intraquirúrgico y una expulsión de cristalino en una perforación, ambos en queratoplastias penetrantes (tabla 69).

La diferencia en cuanto a las complicaciones intraquirúrgicas entre queratoplastias penetrantes y el resto de técnicas (lamelares, escleroqueratoplastias y lamelares periféricas) no fue significativa (2,2% vs 0%, $p = 0,767$), al igual que respecto al grupo de riesgo, aunque no se presentaron en ningún ojo de bajo riesgo (0% riesgo bajo, 5% riesgo medio y 2,9% riesgo alto, $p = 0,128$).

Tabla 69. Complicaciones intraquirúrgicas en la muestra total de queratoplastias ($N = 116$).

Complicaciones intraquirúrgicas	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes		Otras técnicas	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Ninguna	114	98,3%	90	97,8%	24	100%
Expulsión del cristalino	1	0,9%	1	1,1%	0	0%
Sangrado iridiano	1	0,9%	1	1,1%	0	0%
<i>QPP vs otras técnicas</i>			2,2% vs 0%		$p = 0,767$	

3. COMPLICACIONES PRECOCES

En las tablas 70 y 71 se muestran las complicaciones precoces en la muestra total y por técnicas.

Dentro de las complicaciones precoces de la muestra, las más frecuentes fueron las relacionados con la **superficie ocular**, presentes en un 37,9% del total de los ojos, y su incidencia fue significativamente superior en el grupo de queratoplastias penetrantes que en el resto de técnicas ($p < 0,001$). Lo más frecuente fueron defectos de epitelización (14,7%). Globalmente, las alteraciones en la epitelización en los trasplantes se presentaron en un 18,1%, sumando los casos aislados y los asociados a vascularización.

En 15 ojos (12,9%), 14 penetrantes (15,2%) y una escleroqueratoplastia por síndrome de Lyell, se llevó a cabo por lo menos un trasplante de membrana amniótica, a

los $5,33 \pm 7,32$ meses de media de la cirugía. En seis casos, incluyendo la escleroqueratoplastia, el trasplante de membrana se llevó a cabo en el mismo acto quirúrgico de la queratoplastia, a veces asociado a otros procedimientos como trasplante limbar o cirugía de glaucoma. En el postoperatorio, lo más precoz fue durante el primer mes por defectos de epitelización.

En el 21,6% de los ojos hubo complicaciones relacionadas con las **suturas**, bien por rotura o aflojamiento de puntos sueltos, o necesidad de recambio de algún punto por otras razones, en algunos casos con seidel asociado, sin diferencias entre trasplantes penetrantes y las demás técnicas (22,8% vs 16,7%, respectivamente, $p = 0,513$).

En cuanto a las complicaciones precoces **propias de técnicas lamelares**, se produjo una luxación o desprendimiento del injerto en seis ojos, y todos fracasaron primariamente. Además, en una DALK, se produjo un desprendimiento de la membrana de Descemet y seidel.

Respecto al grupo de riesgo no se encontraron diferencias para ninguna de las complicaciones precoces, y fueron más frecuentes en casos de bajo riesgo, siendo el grupo de mayor tamaño. Las complicaciones precoces de suturas se presentaron en el 26,2% de los ojos de bajo riesgo, en el 15% de los ojos de riesgo medio, y en el 17,1% de los ojos de alto riesgo ($p = 0,427$), y las de superficie en el 37,7%, 30% y 42,8%, respectivamente ($p = 0,349$).

Tabla 70. Complicaciones precoces en la muestra total de queratoplastias (N = 116) y de queratoplastias penetrantes (N = 92).

Complicaciones precoces	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
De superficie				
Ninguna	72	62,1%	54	58,7%
Complicaciones precoces de superficie	44	37,9%	38	41,3%
Defecto de epitelización	17	14,7%	15	16,3%
Vascularización del rodete	10	8,6%	10	10,9%
Vascularización del injerto	6	5,2%	4	4,3%
Edema del injerto	5	4,3%	3	3,3%
Defecto de epitelización y vascularización	4	3,4%	4	4,3%
Seidel autolimitado	2	1,7%	2	2,2%
Melting	0	0%	0	0%
Relacionadas con las suturas				
No complicaciones de suturas	91	78,4%	71	77,2%
Presencia de complicaciones de suturas	25	21,6%	21	22,8%
* Asociadas a seidel	4	3,4% (16%)	4	4,3% (19%)
Otras				
Luxación / desprendimiento del injerto	6	5,2%	0	0%
Desprendimiento Membrana Descemet y seidel	1	0,9%	0	0%
Sangrado	1	0,9%	1	1,1%
Complicaciones precoces de superficie QPP vs otras técnicas			41,3% vs 25%	$p < 0,001$
Complicaciones suturas QPP vs otras técnicas			22,8% vs 16,7%	$p = 0,513$

Tabla 71. Complicaciones precoces en las queratoplastias lamelares (N = 15) y otras queratoplastias (N = 9).

Complicaciones precoces	Queratoplastias lamelares		Otras queratoplastias	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
De superficie				
Ninguna	12	80%	6	66,7%
Complicaciones precoces de superficie	3	20%	3	33,3%
Defecto de epitelización	2*	13,3%	0	0%
Vascularización del rodete	0	0%	0	0%
Vascularización del injerto	0	0%	2	22,2%
Edema del injerto	1	6,7%	1	11,1%
Defecto de epitelización y vascularización	0	0%	0	0%
Seidel	0	0%	0	0%
Melting	0	0%	0	0%
Relacionadas con las suturas				
No complicaciones de suturas	11	73,3%	9	100%
Presencia de complicaciones de suturas	4**	26,7%	0	0%
Otras				
Luxación / desprendimiento del injerto	6***	40%	0	0%
Desprendimiento Membrana Descemet y seidel	1*	6,7%	0	0%
Sangrado	0	0%	0	0%

* DALK. ** Lamelar anterior, DALK (3) y SALK (1). *** DSAEK (5) y SALK (1).

4. COMPLICACIONES TARDÍAS

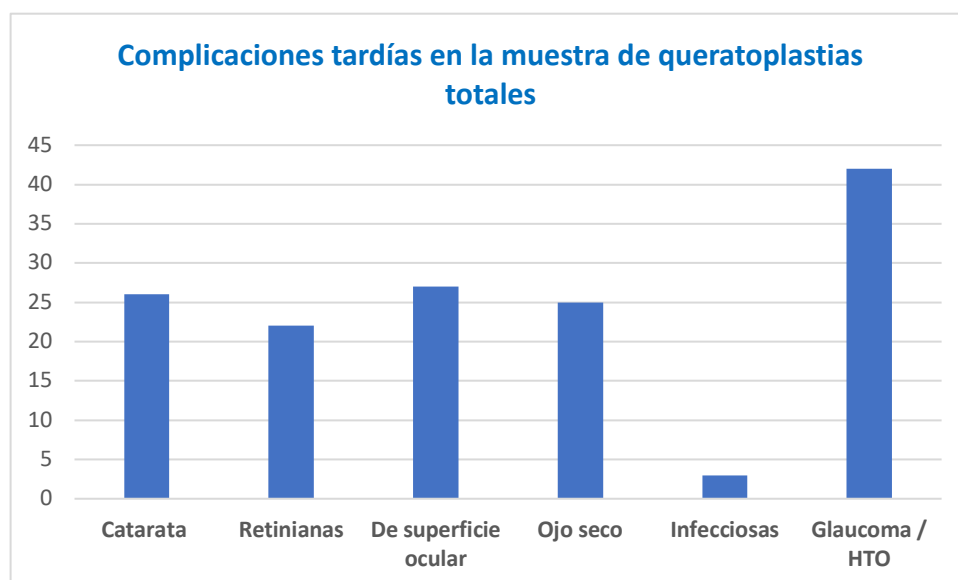
La complicación tardía presente en un mayor número de ojos de la muestra total fue la existencia de hipertensión ocular o daño glaucomatoso (35,3%), seguido de complicaciones de superficie ocular (23,3%) y de catarata (26,6%) (tabla 72 y figura 15).

Tabla 72. Complicaciones tardías en la muestra total de queratoplastias.

Complicaciones tardías	Queratoplastias totales			Queratoplastias penetrantes		
	Nº ojos	N	Frecuencia	Nº ojos	N	Frecuencia
Catarata	26	98	26,6%	21	79	26,6%
Retinianas	22	116	19%	20	92	21,7%
De superficie ocular	27	116	23,3%	21	92	22,8%
Ojo seco	25	55	45,5%	21	39	53,8%
Infecciosas	3	116	2,7%	3	92	3,3%
Glaucoma / Hipertensión intraocular	41	116	35,3%	40	92	43,5%

	Queratoplastias lamelares			Otras queratoplastias		
	Nº ojos	N	Frecuencia	Nº ojos	N	Frecuencia
Catarata	3	12	25%	2	7	28,6%
Retinianas	1	15	6,7%	1	9	11,1%
De superficie ocular	3	15	20%	3	9	33,3%
Ojo seco	3	11	27,3%	1	5	20%
Infecciosas	0	15	0%	0	9	0%
Glaucoma / Hipertensión intraocular	1	16	6,7%	0	9	0%

Figura 15. Complicaciones tardías en la muestra total de queratoplastias.



3.1. Catarata

Antes de la cirugía de queratoplastia, 54 ojos (55,1%) de la muestra total ya estaban operados de catarata. De los ojos no operados previamente que tenían reflejado el estado del cristalino en su historia clínica, en 33 (33,7%) se describe catarata, más frecuente de tipo nuclear. Siete pacientes fueron operados en el mismo acto quirúrgico del trasplante de córnea, siendo la técnica penetrante, por lo que no se puede considerar como una complicación de la queratoplastia (tabla 73). La indicación en tres de los ojos intervenidos mediante faco-queratoplastia penetrante era por distrofia endotelial de Fuchs avanzada o descompensada.

Durante el seguimiento desarrollaron catarata 21 ojos con queratoplastia penetrante y 5 ojos de las demás técnicas. La presencia de catarata no tuvo diferencias entre el grupo de queratoplastias penetrantes y el resto de técnicas (26,6% vs 26,3%, $p = 0,450$), ni entre los diferentes grupos de riesgo (21,6% bajo riesgo, 13,3% riesgo medio y 40,6% riesgo alto, $p = 0,333$).

En 16 casos, se operó la catarata a lo largo del seguimiento, teniendo lugar la cirugía de media a los $26 \pm 15,31$ meses ($27,85 \pm 16,27$ meses en penetrantes) de la intervención de queratoplastia.

Tabla 73. Presencia de catarata en la muestra total de queratoplastias ($N = 98$), de queratoplastias penetrantes ($N = 79$), lamelares ($N = 12$), y otras técnicas ($N = 7$).

Catarata	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes		Queratoplastias lamelares		Otras queratoplastias	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Presencia de catarata								
Catarata operada previamente	54	55,1%	45	57%	6	50%	3	42,8%
Catarata operada en la cirugía de queratoplastia	7	7,1%	7	8,8%	0	0%	0	0%
No desarrollan catarata	11	11,2%	6	7,6%	3	25%	2	28,6%
Desarrollan catarata	26	26,6%	21	26,6%	3	25%	2	28,6%
<i>Se operan durante el seguimiento</i>	16	16,3%	13	16,5%	1	8,3%	2	28,6%
		(61,5%)		(61,9%)		(33,3%)		(100%)
<i>Catarata al final del seguimiento</i>	10	10,2%	8	10,1%	2	16,7%	0	0%
		(38,5%)		(38,1%)		(66,7%)		
QPP vs otras técnicas			26,6% vs 26,3%		<i>p</i> = 0,450			
Tipo de catarata								
Nuclear	33	33,7%	28	35,4%	3	25%	2	25%
*Hipermadura	21	21,4%	17	21,5%	3	25%	2	28,6%
Blanca	*7	*7,1%	*5	*6,3%	*1	*8,3%	*1	*14,3%
Subcapsular posterior	4	4,1%	4	5,1%	0	0%	0	0%
Total: corticonuclear (anterior y posterior)	3	3,1%	3	3,8%	0	0%	0	0%
Nuclear y subcapsular posterior	3	3,1%	2	2,5%	0	0%	1	0%
Nuclear y subcapsular anterior	2	2%	2	2,5%	0	0%	0	0%

Al final del seguimiento, 77 ojos (78,6%) de la muestra total estaban operados de catarata, 75 ojos pseudofáquicos (76,6%) y 2 ojos afáquicos (2%). El lugar de implantación de la lente intraocular (LIO) más habitual fue el saco capsular (tabla 74 y 75).

Tabla 74. Estado del cristalino al final del seguimiento en la muestra total de queratoplastias (N = 98) y de queratoplastias penetrantes (N=79).

Estado del cristalino	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Cristalino <i>in situ</i>	21	21,4%	14	17,7%
Pseudofaquia	75	76,6% (100%)	63	79,8% (100%)
LIO en saco capsular	58	59,2% (77,34%)	47	59,5% (74,6%)
LIO en sulcus	6	6,1% (8%)	6	7,6% (9,5%)
LIO de CA de apoyo angular	7	7,1% (9,33%)	6	7,6% (9,5%)
LIO de CA de anclaje iridiano (Artisan®)	1	1% (1,33%)	1	1,3% (1,6%)
LIO suturada a iris	3	3,1% (4%)	3	3,8% (4,8%)
Afaquia	2	2%	2	2,5%

LIO: lente intraocular; CA: cámara anterior.

Tabla 75. Estado del cristalino al final del seguimiento en queratoplastias lamelares (N = 12) y otras queratoplastias (N=7).

Estado del cristalino	Queratoplastias lamelares		Otras queratoplastias	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Cristalino <i>in situ</i>	5	41,7%	2	28,6%
Pseudofaquia	7	58,3% (100%)	5	71,4%
LIO en saco capsular	6	50% (85,7%)	5	71,4%
LIO en sulcus	0	0%	0	0%
LIO de CA de apoyo angular	1	8,3% (14,3%)	0	0%
LIO de CA de anclaje iridiano (Artisan®)	0	0%	0	0%
LIO suturada a iris	0	0%	0	0%
Afaquia	0	0%	0	0%

LIO: lente intraocular; CA: cámara anterior.

3.2. Complicaciones retinianas

Las complicaciones a nivel del polo posterior se presentaron en un 19% de la muestra (tabla 76), siendo las más frecuentes aquellas relacionadas con miopía elevada (4,3%), seguidas de las complicaciones coroideas (3,4%). La técnica quirúrgica con mayor número de complicaciones retinianas fue la queratoplastia penetrante, pero sin diferencias estadísticamente significativas con el resto de técnicas (21,7% frente a 8,3%, $p = 0,615$). En tres pacientes operados de QPP se tuvo que realizar una cirugía de retina debido a estas complicaciones, a los 6 ± 4 meses de media tras el trasplante. Un ojo también intervenido de QPP había sido operado previamente de un desprendimiento de retina con cerclaje (0,9% de la muestra, 1,1% de la submuestra de penetrantes).

La presencia de complicaciones retinianas no tuvo diferencias en cuanto al grupo de riesgo, apareciendo en el 16,4% de queratoplastias de bajo riesgo, en el 20% de casos de riesgo medio, y en el 22,9% de alto riesgo ($p = 0,729$).

Tabla 76. Complicaciones retinianas en la muestra total de queratoplastias ($N = 116$), queratoplastias penetrantes ($N = 92$), queratoplastias lamelares ($N = 15$), y otras queratoplastias ($N = 9$).

Complicaciones retinianas	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Ninguna	93	81%	72	78,3%
Complicaciones retinianas	21	19%	20	21,7%
Relacionadas con el desprendimiento de retina	3	2,5%	3	3,2%
Edema macular	2	1,7%	2	2,2%
Relacionadas con miopía alta	5	4,3%	5	5,4%
Membrana epirretiniana / agujero macular	2	1,7%	2	2,2%
Retinopatía diabética	2	1,7%	2	2,2%
Desprendimiento / hemorragia coroidea	4	3,4%	2	2,2%
Vascularización retrolental	1	0,9%	1	1,1%
Desgarro retiniano	1	0,9%	1	1,1%
Atrofia macular	1	0,9%	1	1,1%
Traumatismo	1	0,9%	1	1,1%
	Queratoplastias lamelares		Otras queratoplastias	
	14	93,3%	8	88,9%
Ninguna	1	6,7%	0	0%
Complicaciones retinianas	1	6,7%	0	0%
Desprendimiento de retina	0	0%	0	0%
Edema macular	0	0%	0	0%
Relacionadas con miopía alta	0	0%	0	0%
Membrana epirretiniana / agujero macular	0	0%	0	0%
Retinopatía diabética	0	0%	0	0%
Desprendimiento / hemorragia coroidea	1*	6,7%	1**	11,1%
Vascularización retrolental	0	0%	0	0%
Desgarro retiniano	0	0%	0	0%
Atrofia macular	0	0%	0	0%
Traumatismo	0	0%	0	0%
	QPP vs otras técnicas		21,7% vs 8,3%	
			$p = 0,615$	

*DSAEK. ** Queratoplastia lamelar periférica.

3.3. Complicaciones tardías de superficie ocular

Un 23,3% de la muestra total tuvo complicaciones tardías en la superficie ocular (tabla 77). La más frecuente fue la presencia de una úlcera trófica, seguida de la combinación de varias alteraciones de superficie ocular, generalmente de la epitelización asociadas a vascularización. Las únicas queratoplastias lamelares con vascularización tardía y alteraciones a nivel de las suturas fueron DALK.

No hubo diferencias estadísticas respecto al grupo de riesgo, aunque fueron más frecuentes en los casos de alto riesgo (31,4%), que en casos de riesgo medio (25%) y bajo riesgo (18%, $p = 0,426$). Tampoco hubo diferencias entre la presencia de complicaciones de superficie durante el seguimiento entre queratoplastias penetrantes (22,8%) y el resto de técnicas (25%, $p = 0,628$).

Tabla 77. Complicaciones tardías de superficie ocular en la muestra total de queratoplastias (N = 116), queratoplastias penetrantes (N = 92), queratoplastias lamelares (N = 15) y otras queratoplastias (N = 9).

Complicaciones tardías de superficie ocular	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
<i>Ninguna</i>	89	76,7%	71	77,2%
<i>Complicaciones tardías de superficie</i>	27	23,2%	21	22,8%
Úlcera trófica	7	6%	5	5,4%
Defecto epitelial persistente	3	2,6%	3	3,3%
Vascularización	4	3,4%	3	3,3%
Relacionadas con las suturas	2	1,7%	1	1,1%
Queratopatía en banda	1	0,9%	0	0%
Traumatismo y resutura	2	1,7%	2	2,2%
<i>Melting</i>	1	0,9%	1	1,1%
Descompensación corneal	1	0,9%	1	1,1%
Descematocele	0	0%	0	0%
Desprendimiento Membrana Descemet	0	0%	0	0%
Varias	6	5,2%	5	5,4%
	Queratoplastias lamelares		Otras queratoplastias	
	12	80%	6	33,3%
<i>Ninguna</i>	12	80%	6	33,3%
<i>Complicaciones tardías de superficie</i>	3	20%	3	66,7%
Úlcera trófica	0	0%	2	22,2%
Defecto epitelial persistente	0	0%	0	0%
Vascularización	1*	6,7%	0	0%
Relacionadas con las suturas	1*	6,7%	0	0%
Queratopatía en banda	1**	6,7%	0	0%
Traumatismo y resutura	0	0%	0	0%
<i>Melting</i>	0	0%	0	0%
Descompensación corneal	0	0%	0	0%
Descematocele	0	0%	0	0%
Desprendimiento Membrana Descemet	0	0%	0	0%
Varias	0	0%	1	11,1%
<i>QPP vs otras técnicas</i>	22,8% vs 25%		<i>p</i> = 0,628	

*DALK. **DSAEK.

Globalmente, las complicaciones relacionadas con la **vascularización del injerto** (agrupando precoz del injerto o asociada a defecto epitelial, y tardía) alcanzaron un 12,1% de los ojos de la muestra (tabla 78).

Tabla 78. Presencia de vascularización del injerto por técnica de queratoplastia: queratoplastias penetrantes (N = 92), queratoplastias lamelares (N = 15) y otras técnicas (N = 9).

Vascularización del injerto	Queratoplastias penetrantes		Queratoplastias lamelares		Otras queratoplastias	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia
No	81	88%	14	93,3%	7	77,8%
Sí	11	12%	1	6,7%	2	22,2%
		<i>QPP vs otras técnicas</i>		12% vs 12,5%	p = 0,942	

3.4. Ojo seco

El ojo seco se presentó en un 45,5% de los pacientes totales, aunque su determinación fue difícil ya que como tal no estaba descrito como complicación en muchas de las historias clínicas, siendo su interpretación extrapolable a partir de la

descripción de la exploración biomicroscópica en lámpara de hendidura, con la presencia y grado de queratitis punteada superficial o erosiones corneales (tabla 79). La mayoría fueron casos de ojo seco leve, según la clasificación de la tinción corneal de Oxford. En 21 queratoplastias penetrantes (53,8%) se describió tinción corneal en la historia, y en 4 ojos intervenidos mediante otras técnicas (25%, $p = 0,050$). No hubo diferencias en la presencia de tinción corneal entre los grupos de riesgo ($p = 0,674$).

Tabla 79. Presencia de síndrome de ojo seco según la tinción corneal en la muestra total de queratoplastias ($N = 55$), queratoplastias penetrantes ($N = 39$), y el resto de técnicas ($N = 16$).

Síndrome de ojo seco	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes		Otras técnicas	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia
No tinción corneal	30	54,5%	18	46,2%	12	75%
Algún grado de tinción corneal	25	45,5%	21	53,8%	4	25%
Oxford 1	13	23,6%	10	25,6%	3	18,8%
Oxford 2	4	7,3%	3	7,7%	1	6,2%
Oxford 3	7	12,7%	7	17,9%	0	0%
Oxford 4	1	1,8%	1	2,6%	0	0%
QPP vs otras técnicas			53,8% vs 25%		$p = 0,050$	

Tinción corneal con fluoresceína según la Clasificación de Oxford.

Respecto al tratamiento del síndrome de ojo seco (tabla 80), limitado por el pequeño porcentaje en el que las historias clínicas hacen referencia a los tratamientos empleados, 13 ojos utilizaban lágrimas artificiales comerciales y seis ojos suero autólogo (SA) asociado a lágrimas. No se incluyeron los casos con SA como tratamiento por alteraciones de epitelización u otras complicaciones de superficie ocular secundarias a la queratoplastia, sin otros datos clínicos de síndrome de ojo seco. Una paciente con queratopatía bullosa intervenida de QPP presentaba previamente a la cirugía ojo seco severo, en tratamiento con suero autólogo, lágrimas artificiales, ciclosporina tópica al 0,05%, e implante de tapones no perforados en los puntos lagrimales inferiores

Tabla 80. Tratamiento del ojo seco en la muestra total de queratoplastias ($N = 50$) y de queratoplastias penetrantes ($N = 35$).

Tratamiento ojo seco	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Ninguno	30	60%	18	51,4%
LA	13	26%	10	28,6%
LA y SA	6	12%	6	17,1%
LA, SA, CyA tópica y tapones	1	2%	1	2,9%

LA: lágrimas artificiales; SA: suero autólogo; CyA: ciclosporina tópica.

3.5. Complicaciones infecciosas

Aparecieron complicaciones por microorganismos en 10 pacientes (8,6%), siendo la queratitis herpética la más frecuente (6,9%, 8 ojos), en forma de reactivación en 7 de los 8 ojos, pues la indicación de la queratoplastia había sido un leucoma corneal secundario a queratitis herpética (tabla 81).

A expensas de las recidivas herpéticas, el conjunto de complicaciones por microorganismos fue más frecuente en el grupo de alto riesgo (25,7%) que los demás (1,7% bajo riesgo y 0% riesgo medio, $p = 0,014$). Comparando QPP y el resto de técnicas, no se encontraron diferencias (9,8% vs 4,2%, $p = 0,798$).

Excluyendo los casos de recidiva herpética, solamente se produjeron tres casos de complicaciones propiamente infecciosas en la muestra (2,7%): un caso de queratitis herpética sin antecedentes previos, un absceso fúngico, y una sospecha de endoftalmitis, todos en queratoplastias penetrantes.

Tabla 81. Complicaciones por microorganismos en la muestra total de queratoplastias ($N = 116$), queratoplastias penetrantes ($N = 92$), y otras técnicas ($N = 24$).

Complicaciones infecciosas	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes		Otras técnicas	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Queratitis infecciosa	0	0%	0	0%	0	0%
Absceso corneal	1	0,9%	1	1,1%	0	0%
Herpes	8*	6,9%	7*	7,6%	1*\$	4,2%
<i>Recidiva herpética</i>	7	6%	6	6,5%	1	4,2%
<i>Herpes de novo</i>	1	0,9%	1	1,1%	0	0%
Endoftalmitis	1	0,9%	1	1,1%	0	0%
Ninguna	106	91,4%	83	90,2%	23	95,8%

Complicaciones por microorganismos QPP vs otras técnicas 9,8% vs 4,2% $p = 0,798$

* De los ojos con queratitis herpética, se trataba de una reactivación en todos menos en un caso, ya que la patología de base era la etiología herpética.
\$ DALK.

3.6. Glaucoma

En la muestra total de queratoplastias la hipertensión ocular y/o el glaucoma se presentó en el 35,3% (41 ojos) (tabla 82). De estos casos, 20 ojos intervenidos de queratoplastia penetrante tenían diagnóstico previo de glaucoma, incluyendo cuatro casos de glaucoma congénito, y un glaucoma crónico simple juvenil tardío. Se presentó un

empeoramiento tras la cirugía de queratoplastia en cinco penetrantes con glaucoma previo.

La tensión ocular se elevó *de novo* en 21 ojos tras la queratoplastia (18,2%). De los ojos que desarrollaron glaucoma tras la queratoplastia, la presentación secundaria a la cirugía fue lo más habitual (66,6%), seguida del glaucoma secundario a corticoides (28,6%). Hubo un caso de glaucoma relacionado con un traumatismo previo (4,8%).

La incidencia de glaucoma fue significativamente superior para las queratoplastias penetrantes que para otras técnicas (43,5% vs 4,2%, $p = 0,002$), únicamente con un ojo intervenido de DSAEK desarrolló un glaucoma secundario a la cirugía (6,7% de las queratoplastias lamelares).

Para el grupo de riesgo, las diferencias en la presencia de glaucoma también fueron significativas, siendo superior la proporción de casos de bajo riesgo sin glaucoma (77%), frente a casos de riesgo medio (50%) y alto (51,4%, $p = 0,040$), respectivamente.

Tabla 82. Presencia de hipertensión ocular (HTO) y/o glaucoma en la muestra total de queratoplastias ($N = 116$), de queratoplastias penetrantes ($N = 92$) y otras técnicas ($N = 24$).

Glaucoma	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes		Otras técnicas	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia
No presentaban HTO ni glaucoma	75	64,7%	52	56,5%	23	95,8%
Presentaban HTO y/o glaucoma	41	35,3% (100%)	40	43,5% (100%)	1	4,2%
PREVIAMENTE	20	17,2%	20	21,75%	0	0%
Previo sin empeoramiento	11	9,5% (26,8%)	11	12% (27,5%)	0	0%
Previo con empeoramiento	5	4,3% (12,2%)	5	5,4% (12,5%)	0	0%
Previo congénito	4	3,4% (9,8%)	4	4,3% (10%)	0	0%
DE NOVO	21	18,2%	20	21,75%	1	4,2%
Secundario a la cirugía	14	12,1% (34,1%)	13	14,1% (32,5%)	1*	4,2%
Corticoideo	6	5,2% (14,7%)	6	6,5% (15%)	0	0%
Traumático	1	0,9% (2,4%)	1	1,1% (2,5%)	0	0%
QPP vs otras técnicas		43,5% vs 4,2%	$p = 0,002$			

HTO: hipertensión intraocular.

* DSAEK

Siete ojos (6,1%) ya estaban operados de glaucoma antes de la queratoplastia penetrante, bien con goniotomía, trabeculectomía o con válvula de drenaje de Ahmed (o la combinación de varias cirugías). Tres casos eran glaucomas congénitos, y en uno de ellos, ya operado de trabeculectomía, se implantó una válvula al mismo tiempo que la

cirugía de queratoplastia. Se realizó implante de válvula de Ahmed durante el seguimiento en 11 ojos, todos QPP y una DSAEK (6,7% de los lamelares). La cirugía de glaucoma se produjo a los $33,82 \pm 27,59$ meses de media tras la cirugía de queratoplastia, y la más precoz tuvo lugar en el segundo mes del postoperatorio.

En cuanto al tratamiento médico de la hipertensión ocular y del glaucoma (tabla 83), lo más habitual fue el tratamiento con 1 o 2 colirios hipotensores tópicos, siendo más frecuente el uso de fármacos betabloqueantes, solos o en combinación con inhibidores de la anhidrasa carbónica o agonistas alfa-adrenérgicos. El único caso de glaucoma en queratoplastia lamelar estaba tratado con un único fármaco tras el implante de una válvula de Ahmed.

Tabla 83. Tratamiento del glaucoma y/o hipertensión ocular en la muestra total de queratoplastias y de queratoplastias penetrantes.

Tratamiento del glaucoma	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Tratamiento médico				
Número de fármacos				
0	75	68,8%	52	61,2%
1	18	16,5%	17	20%
2	13	11,9%	13	15,3%
3	3	2,8%	3	3,5%
Cirugía de glaucoma				
No	97	84,3%	74	81,3%
Válvula de Ahmed	11**	9,6%	10	11%
Cirugía previa*	6	5,2%	6	6,6%
Cirugía previa + válvula en la cirugía*	1	0,9%	1	1,1%

* Goniotomía, trabeculectomía externa y/o válvula de Ahmed. Además, en un ojo con glaucoma congénito operado previamente de trabeculectomía, se realizó implante valvular junto a la queratoplastia penetrante.

**QPP (10) y DSAEK (1).

3.7. Cirugía de las complicaciones tardías

En 30 de los ojos de la muestra total (incluyendo 26 queratoplastias penetrantes) fue necesaria una cirugía como tratamiento de alguna de las complicaciones tardías durante el seguimiento. La tabla 84 muestra el tiempo medio en meses entre la queratoplastia y la realización de la cirugía de las complicaciones más frecuentes (catarata, glaucoma y complicaciones retinianas). La cirugía más precoz fue a los dos meses de la queratoplastia.

Tabla 84. Tiempo de la cirugía de las complicaciones en la muestra total de queratoplastias y de queratoplastias penetrantes.

Tiempo de cirugía de las complicaciones (meses)	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
Cirugía de cataratas					
Queratoplastias totales	16*	26,00	15,31	10	73
Queratoplastias penetrantes	13	27,85	16,27	12	73
Queratoplastias lamelares	1	24	-	24	24
Cirugía de glaucoma					
Queratoplastias totales	11	33,82	27,59	2	91
Queratoplastias penetrantes	10	34,50	28,98	2	91
Queratoplastias lamelares	1	27	-	27	27
Cirugía de retina					
Queratoplastias totales	3	6	4	2	10
Queratoplastias penetrantes	3	6	4	2	10

DE: Desviación estándar.

* De los 23 ojos operados de catarata en el periodo de estudio, 7 ojos fueron intervenidos en la misma cirugía de la queratoplastia (penetrante en los 7 casos), y 16 ojos durante el seguimiento.

Resultados 4

Análisis de supervivencia de las queratoplastias realizadas durante los años 2006 y 2007 en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA SUPERVIVENCIA Y TRANSPARENCIA DEL INJERTO

La supervivencia global media del injerto en la muestra total fue de $44,04 \pm 33,82$ meses, y de $46,44 \pm 33,10$ meses en la submuestra de queratoplastias penetrantes. La supervivencia máxima fue de 96 meses, en los casos con seguimiento máximo, que fue de 96 meses. No hubo diferencias en la supervivencia media entre penetrantes y el resto de técnicas, aunque fue inferior en estas últimas ($46,44$ vs $35,04$ meses, $p = 0,143$) (tabla 85).

Tabla 85. Supervivencia media de la muestra de queratoplastias totales por técnica y por grupo de riesgo.

Supervivencia del injerto	N	Media	DE	Mínimo	Máximo	
Supervivencia global por técnica (meses)						
Queratoplastias totales	114	44,04	33,82	0	96	
Queratoplastias penetrantes	90	46,44	33,10	0	96	
Resto de técnicas	24	35,04	35,64	0	93	
Queratoplastias lamelares	15	46,20	40,03	0	93	
Otras queratoplastias	9	16,44	14,99	1	43	
Diferencia medias supervivencia QPP vs otras técnicas		11,40	7,73	IC 95% -3,9 – 26,72		p = 0,143
Supervivencia global por grupo de riesgo (meses)						
Riesgo bajo	61	48,93	34,83	0	96	
Riesgo medio	20	35,50	34,06	0	93	p = 0,227
Riesgo alto	33	40,18	31,11	0	93	
Diferencia media supervivencia inter-grupos						
Riesgo bajo-riesgo medio		13,43	8,67	IC 95% -7,7 – 34,52		p = 0,373
Riesgo bajo-riesgo alto		8,75	7,28	IC 95% -8,9 – 26,44		p = 0,694
Riesgo medio-riesgo alto		-4,68	9,54	IC 95% -27,87 – 18,51		p = 1
Aparición recidiva (meses)						
Queratoplastias totales	21	26,43	20,83	3	77	
Queratoplastias penetrantes	17	26,12	21,17	3	77	
Resto de técnicas	4	22,40	22,78	3	55	
Queratoplastias lamelares	3	36	18,52	18	55	
Otras queratoplastias	1	3	-	3	3	
Diferencia medias aparición recidiva QPP vs otras técnicas		3,72	10,94	IC 95% -19,10 – 26,53		p = 0,340

DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; QPP: queratoplastia penetrante.

Las diferencias en la supervivencia media por grupo de riesgo no fueron significativas ($p = 0,227$) (tabla 85). El porcentaje de fracasos al año y dos años de la cirugía fue del 10,4% y 9,3% en casos de bajo riesgo, del 12,3% y 20% para riesgo medio, y del 11,5% y 14,3% para riesgo alto, sin diferencias significativas ($p = 0,951$ y $p = 0,609$, respectivamente).

La supervivencia global de la muestra fue un 65,5% de injertos transparentes (68,5% queratoplastias penetrantes, 53,3% lamelares y 55,6% en las demás técnicas) y un 34,5% de injertos fracasados al final del seguimiento (tabla 86 y figura 16). El rechazo fue la principal causa de fracaso, aunque globalmente fueron más frecuentes otras causas en conjunto. Se encontraron diferencias significativas en la causa de fracaso entre las distintas técnicas, ya que todos los injertos fracasados por rechazo de la muestra fueron penetrantes, y todos los fracasos en queratoplastias lamelares y en el resto de técnicas fueron por otras causas diferentes ($p = 0,003$) (tabla 87).

Tabla 86. Supervivencia de la muestra de queratoplastias totales al final del seguimiento ($N = 113$).

Supervivencia del injerto en la muestra al final del seguimiento	N	Frecuencia
<i>Injerto transparente</i>	74	65,5%
<i>Injerto fracasado</i>	39	34,5% (100%)
Fracaso por rechazo	17	15% (43,6%)
Fracaso por causas diferentes a rechazo	22	19,5% (56,4%)
- Fracaso endotelial	5	4,4%
- Fracaso primario	7	6,2%
- Descompensación por hipertensión intraocular o uveítis	8	7,1%
- Leucoma	2	1,8%

Figura 16. Supervivencia de la muestra de queratoplastias totales al final del seguimiento (N = 113).



La supervivencia del injerto al año y a los dos años de la cirugía se mantuvo por encima del 85% (tabla 87). Un 88,8% de los trasplantes totales y un 86,7% de los penetrantes permanecían con buena transparencia en el primer año, y un 87,8% y un 85,7% en el segundo año, respectivamente. Todas las queratoplastias lamelares y de otras técnicas con seguimiento, al menos, hasta dos años después de la cirugía permanecieron transparentes. Las queratoplastias lamelares que no sobrevivieron fueron todas por fracaso primario dentro del primer mes postoperatorio (seis ojos). Una escleroqueratoplastia por síndrome de Lyell fue reintervenida a los 3 meses por fracaso. Las diferencias en cuanto a la transparencia del injerto entre el grupo de penetrantes y el resto de técnicas no mostraron significación estadística (86,7% vs 100%, $p = 0,147$ para 1 año, y 85,7% vs 100%, $p = 0,181$ para 2 años).

Tabla 87. Supervivencia por técnica quirúrgica de queratoplastia.

Supervivencia por técnica quirúrgica	Queratoplastias penetrantes		Queratoplastias lamelares		Otras queratoplastias		p
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia	
Supervivencia 1 año	75		9		5		
Injerto transparente	65	86,7%	9	100%	5	100%	0,147
Injerto fracasado	10	13,3%	0	0%	0	0%	
Supervivencia 2 años	63		9		2		
Injerto transparente	54	85,7%	9	100%	2	100%	0,181
Injerto fracasado	9	14,3%	0	0%	0	0%	
Supervivencia global	89		15		9		-
Injerto transparente	61	68,5%	8	53,3%	5	55,6%	
Injerto fracasado	28	31,5%	7	46,7%	4	44,4%	
Causas de fracaso							
Fracaso por rechazo	17	19,1% (69,7%)	0	0%	0	0%	0,003
Fracaso por causas diferentes a rechazo	11	12,4% (30,3%)	7	46,7% (100%)	4	44,4% (100%)	
- Fracaso endotelial	4	4,5%	1	6,7%	0	0%	
- Fracaso primario	0	0%	6	40%	1	11,1%	
- Descompensación	7	7,9%	0	0%	1	11,1%	
- Leucoma	0	0%	0	0%	2	22,2%	
Fracaso primario	89		16		9		
Sí	0	0%	6*	37,5%	1**	11,1%	< 0,001
No	89	100%	10	62,5%	8	88,9%	
Recidiva enfermedad de base	89		15		9		
Sí	19	21,3%	4***	26,7%	1**	11,1%	0,777
No	70	78,7%	11	73,3%	8	88,9%	
Reintervención	93		16		9		
Sí	18	19,4%	7	43,7%	4	44,4%	0,039
No	75	80,6%	9	56,3%	5	55,6%	

* DSAEK (5) y SALK (1). Todas por luxación/desprendimiento del injerto.

** Escleroqueratoplastia.

*** DALK (3) y DSAEK (1).

Se produjo **fracaso primario** durante el primer mes postoperatorio en el 6,1% de la muestra (7 ojos), todos intervenidos mediante técnicas diferentes a la queratoplastia penetrante (0% QPP vs 28% otras técnicas, $p < 0,001$). Se trataba de seis queratoplastias lamelares primarias, cinco luxaciones del lenticulo endotelial en DSAEK por queratopatía bullosa y un paciente con infiltrados corneales postadenovíricos intervenido mediante SALK, en el que también se produjo un desprendimiento del injerto por ser demasiado pequeño. El caso restante fue un queratoglobos avanzado intervenido por primera vez de queratoplastia esclerocorneal.

En 24 ojos (21,1%) se produjo una **recidiva de la enfermedad de base**, con una media de aparición a los $26,43 \pm 20,83$ meses de la cirugía de queratoplastia, sin

diferencias entre penetrantes y las demás técnicas (21,3% vs 20,8%, respectivamente, $p = 0,777$).

- Siete casos de recidivas herpéticas: cuatro casos de trasplantes primarios (tres ojos con QPP y un ojo con DALK), y tres casos de segunda queratoplastia penetrante (realizada en un ojo por rechazo de la previa, en otro ojo por perforación, y en otro también por una recidiva herpética).
- Cinco casos de recidiva de distrofias o degeneraciones corneales: un caso respectivamente de distrofia granular (DALK primaria), Reis-Bücklers (segunda QPP por recidiva de la distrofia), Schnyder (QPP primaria), reticular (QPP primaria), y degeneración nodular de Salzmann (DALK primaria).
- Cinco casos de queratopatía bullosa pseudofáquica por fracaso endotelial del injerto: cuatro QPP primarias (dos ojos con LIO en cámara anterior, un ojo con LIO en sulcus, y un ojo con LIO en saco) y una DSAEK primaria en un ojo con distrofia endotelial de Fuchs previa (LIO en saco) desarrollaron nuevamente una queratopatía bullosa.
- Tres casos de descompensación corneal: dos QPP por glaucoma congénito con descompensación corneal (en un caso se trataba de una QPP primaria, pero el otro ya era la cuarta QPP realizada), y uno de los ojos de un paciente con queratopanuveítis refractaria por citomegalovirus con descompensación por la inflamación e hipertensión ocular (se trataba de la 2ª queratoplastia realizada).
- Dos casos de recidiva de dermoides corneales en ambos ojos de la misma paciente pediátrica.
- Un caso de recurrencia de una úlcera trófica en una QPP primaria (queratopatía neurotrófica).
- Un caso de síndrome de Lyell de una escleroqueratoplastia, siendo el tercer trasplante realizado en ese ojo por perforación corneal en la queratoplastia previa, que

nuevamente presenta ulceraciones corneales y descompensación, e insuficiencia limbar total.

El porcentaje de **reintervención** de la muestra durante el período de seguimiento, de 2006 hasta 2014, fue del 24,6% (29 ojos). La proporción de reintervenciones fue significativamente inferior para las queratoplastias penetrantes (19,4%), que para el resto de técnicas (44%, $p = 0,039$).

2. CURVAS DE SUPERVIVENCIA Y TASA DE RIESGO DE FRACASO

El modelo de predicción de la supervivencia global de la muestra, por fracaso del injerto por cualquier motivo, mediante curvas de supervivencia, se muestra en la figura 17 y en las tablas 83 y 84. En la supervivencia global se incluyen tanto aquellos fracasos del injerto no inmunes, como aquellos por rechazo inmune. El tiempo de supervivencia media estimada en la muestra fue de $66,64 \pm 3,83$ meses, con seguimiento máximo de 96 meses (tabla 88).

La probabilidad de supervivencia a los 12 meses fue del 85%, a los 2 años del 73%, a los 3 años del 69%, a los 4 años del 66%, a los 5 años del 64%, a los 6 años del 62%, y a los 7 años y medio del 51% (tabla 89).

Figura 17. Curva de supervivencia en la muestra total de queratoplastias para fracaso por cualquier causa.

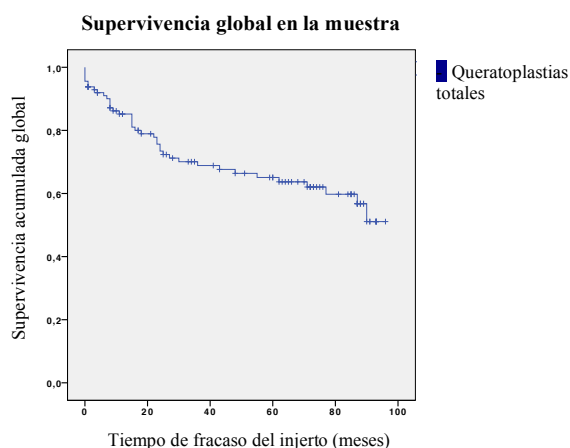


Tabla 88. Tiempo de supervivencia estimada (meses) y porcentaje de fracasos en la muestra de queratoplastias I.

Supervivencia queratoplastias totales	estimada en N	Nº fracasos (%)	Supervivencia media estimada	Error típico	IC 95%
Global	113	39 (34,5%)	66,64	3,83	59,15 - 74,14
Por técnica			X² 8,130 (p global = 0,017)		
Queratoplastias penetrantes	89	28 (31,5%)	70,11	4,08	62,13 - 78,10
Queratoplastias lamelares	15	7 (46,7%)	53,33	11,46	30,87 - 75,80
Otras queratoplastias	9	4 (44,4%)	26,86	6,04	15,01 - 38,70
Por grupo de riesgo			X² 1,269 (p global = 0,530)		
Bajo	60	16 (26,7%)	73,38	4,97	63,65 - 83,12
Medio	20	7 (35%)	58,95	9,84	39,67 - 78,23
Alto	33	16 (48,5%)	56,74	6,60	43,80 - 74,14
Por grupo de edad			X² 11,490 (p global = 0,009)		
0-45 años	39	9 (33,1%)	76,21	5,87	66,70 - 87,70
46-65 años	30	9 (30%)	70,27	6,61	57,31 - 83,22
66-79 años	31	18 (58,1%)	43,92	7,29	29,62 - 58,21
≥ 80 años	12	3 (25%)	75,90	8,70	58,86 - 92,94
Por diagnóstico original			X² 6,966 (p global = 0,223)		
Queratopatía bullosa	30	12 (40%)	60,88	7,46	46,25 - 75,50
Herpes	13	5 (38,5%)	72,39	7,69	57,31 - 87,47
Distrofias	17	6 (35,3%)	63,29	9,18	45,29 - 81,30
Trauma	12	3 (25%)	64,47	13,09	38,81 - 90,13
Ectasias	18	2 (11,1%)	85,61	6,93	72,03 - 99,19
Opacidad / Descompensación	23	11 (34,5%)	48,62	8,79	31,40 - 65,85
Por diagnóstico actual			X² 12,422 (p global = 0,050)		
Queratopatía bullosa	29	12 (41,4%)	60,34	7,55	45,54 - 75,15
Herpes	9	1 (11,1%)	89,25	0,65	87,98 - 90,52
Distrofias	13	4 (30,8%)	65,54	10,64	44,69 - 86,39
Trauma	9	1 (11,1%)	74	15,51	43,59 - 104,41
Ectasias	18	2 (11,1%)	85,61	6,93	72,03 - 99,19
Opacidad / Descompensación	15	6 (40%)	59,39	10,57	38,68 - 80,10
Retrasplantes	20	13 (65%)	39,60	7,22	25,46 - 53,74
Causa de retrasplante			X² 5,989 (p global = 0,112)		
Queratoplastias primarias	93	26 (28%)	72,03	4,06	64,07 - 79,99
Rechazo / Descompensación	13	10 (76,9%)	29,49	5,71	18,31 - 40,68
Otras	4	1 (25%)	64,33	20,14	24,86 - 103,81
Trauma	3	2 (66,7%)	52,33	28,48	0 - 108,16
Cirujano			X² 1,224 (p global = 0,269)		
Adjunto	101	37 (36,6%)	64,83	4,11	56,78 - 72,88
Residente	10	2 (20%)	73,44	11,55	50,80 - 96,07
Diámetro injerto			X² 2,947 (p global = 0,086)		
≤ 8 mm	72	17 (23,6%)	75,02	4,40	66,40 - 83,65
> 8 mm	18	8 (44,4%)	57,77	9,28	39,59 - 75,96

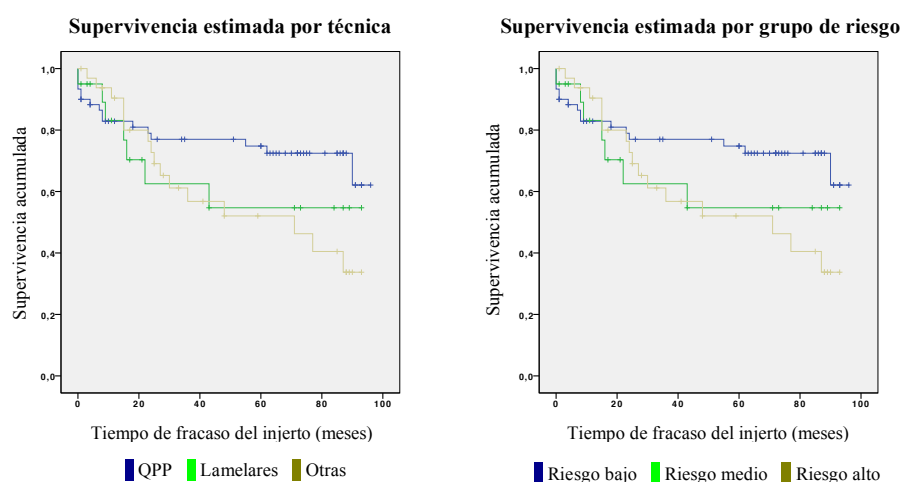
IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Se encontraron diferencias significativas en el tiempo medio de supervivencia estimada según la **técnica quirúrgica** (figura 18), siendo menor en el grupo de escleroqueratoplastias y queratoplastias lamelares periféricas, $26,85 \pm 6,04$ meses, frente a $53,33 \pm 11,46$ meses en lamelares y $70,11 \pm 4,08$ meses en penetrantes ($p = 0,017$) (tabla 88). La probabilidad de supervivencia al año fue del 61% en este grupo, frente al 90% en

penetrantes ($p = 0,017$) (tabla 88). La tasa de riesgo de fracaso fue superior en las técnicas diferentes a la QPP, aunque no significativamente (tabla 90).

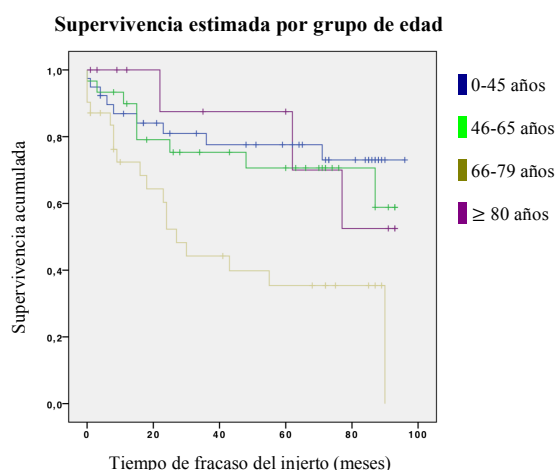
El **grupo de riesgo** (figura 18) no tuvo influencia significativa en el tiempo de supervivencia global estimada ni en la probabilidad de supervivencia a lo largo del seguimiento, aunque fue inferior para los casos de alto riesgo (tablas 88 y 89), pero la tasa de riesgo de fracaso fue parcialmente significativa, siendo casi dos veces superior a los de bajo riesgo ($HR = 1,96$, $p = 0,058$) (tabla 90).

Figura 18. Curvas de supervivencia en la muestra de queratoplastias por técnica de queratoplastia y grupo de riesgo para fracaso por cualquier causa.



El **grupo de edad** entre 66 y 79 años tuvo significativamente mayor porcentaje de fracasos por cualquier causa y el tiempo medio de supervivencia estimada fue menor ($p = 0,009$), con la menor probabilidad de supervivencia al año y dos años (figura 19, y tablas 88 y 89). El riesgo de fracaso es este grupo fue de 3,46 respecto a los pacientes más jóvenes, menores de 45 años ($p = 0,002$) (tabla 90).

Figura 19. Curva de supervivencia en la muestra de queratoplastias por grupo de edad para fracaso por cualquier causa.



El **diagnóstico** por el que se indicó la queratoplastia del período de estudio presentó una influencia significativa en el tiempo estimado de supervivencia global ($p = 0,050$), con menor supervivencia en los retrasplantes, y mayor en los grupos de herpes y ectasia corneal (tablas 88 y 89). En los casos de queratoplastias primarias por ectasia corneal la tasa de riesgo para fracaso fue significativamente inferior que para las queratoplastias primarias por queratopatía bullosa ($HR = 0,19$, $p = 0,032$) (tabla 90). Los ojos reintervenidos por rechazo o descompensación tuvieron un riesgo de fracaso 3,87 veces superior respecto a los trasplantes primarios ($p < 0,001$) (tabla 90). Los ojos con patología de base por opacidades o descompensación, que incluían los casos de descompensación corneal por glaucoma (especialmente congénito), tuvieron menor tiempo de supervivencia estimado, pero no hubo diferencias significativas entre los grupos (tablas 88 y 89).

El **número de trasplantes** previamente realizados supuso mayor riesgo de fracaso por cualquier causa, incrementándose la tasa de riesgo con el número de reintervenciones, siendo el HR de 3,93 para los ojos ya intervenidos en dos ocasiones ($p = 0,005$), y 4,43 para los intervenidos previamente tres veces ($p = 0,047$) (tabla 90).

Tabla 89. Probabilidad de supervivencia en queratoplastias a largo plazo (seguimiento 96 meses).

Proporción acumulada de queratoplastias totales que sobreviven	N	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Global	113	0,910 (0,027)	0,852 (0,034)	0,734 (0,044)	0,689 (0,047)	0,664 (0,049)	0,637 (0,050)
Por técnica	113	X² 8,130 (p global = 0,017)					
<i>Queratoplastias penetrantes</i>	89	0,976 (0,017)	0,902 (0,033)	0,767 (0,048)	-	0,693 (0,054)	0,675 (0,055)
<i>Queratoplastias lamelares</i>	15	-	-	-	-	-	0,533 (0,129)
<i>Otras técnicas</i>	9	-	0,610 (0,181)	-	0,305 (0,234)	-	-
Por grupo de riesgo	113	X² 1,269 (p global = 0,530)					
<i>Bajo</i>	60	0,865 (0,045)	-	0,770 (0,056)	-	-	0,725 (0,062)
<i>Medio</i>	20	0,891 (0,073)	0,767 (0,103)	0,625 (0,124)	-	-	-
<i>Alto</i>	33	0,938 (0,043)	0,904 (0,053)	0,727 (0,083)	0,568 (0,096)	0,521 (0,099)	-
Por grupo de edad	112	X² 11,490 (p global = 0,009)					
<i>0-45 años</i>	39	0,896 (0,049)	0,841 (0,060)	0,810 (0,065)	0,776 (0,071)	-	-
<i>46-65 años</i>	30	-	0,899 (0,055)	0,753 (0,081)	-	0,706 (0,089)	-
<i>66-79 años</i>	31	0,835 (0,068)	0,684 (0,088)	0,523 (0,097)	-	-	0,354 (0,096)
<i>≥ 80 años</i>	12	-	-	0,875 (0,117)	-	-	0,700 (0,182)

La proporción acumulada que sobrevive hasta un determinado período de tiempo se representa como estimación (error típico).

Tabla 90. Tasa de riesgo de fracaso por cualquier causa en la muestra total de queratoplastias I.

Tasa de riesgo de fracaso por cualquier causa	HR	Sig	IC 95%
Técnica		X² 4,390 (p global = 0,111)	
<i>Queratoplastias penetrantes</i>	1		
<i>Resto de técnicas</i>			
<i>Queratoplastias lamelares</i>	1,67	0,229	0,726 – 3,824
<i>Otras técnicas</i>	2,66	0,072	0,915 – 7,750
Grupo de riesgo		X² 3,883 (p global = 0,143)	
<i>Bajo</i>	1		
<i>Medio</i>	1,66	0,266	0,680 – 4,045
<i>Alto</i>	1,96	0,058	0,978 – 3,942
Grupo de edad		X² 13,630 (p global = 0,003)	
<i>0-45 años</i>	1		
<i>46-65 años</i>	1,28	0,602	0,507 – 3,230
<i>66-79 años</i>	3,46	0,002	1,547 – 7,721
<i>≥ 80 años</i>	1,10	0,888	0,296 – 4,085
Diagnóstico original		X² 8,436 (p global = 0,134)	
<i>Queratopatía bullosa</i>	1		
<i>Herpes</i>	0,67	0,458	0,236 – 1,917
<i>Distrofias</i>	0,71	0,492	0,265 – 1,894
<i>Trauma</i>	0,75	0,656	0,211 – 2,661
<i>Ectasias</i>	0,20	0,036	0,045 – 0,899
<i>Opacidades / Descompensación</i>	1,35	0,473	0,594 – 3,074
Diagnóstico actual		X² 18,565 (p global = 0,005)	
<i>Queratopatía bullosa</i>	1		
<i>Herpes</i>	0,17	0,089	0,022 – 1,310
<i>Distrofias</i>	0,61	0,386	0,195 – 1,883
<i>Trauma</i>	0,34	0,295	0,044 – 2,588
<i>Ectasias</i>	0,19	0,032	0,043 – 0,871
<i>Opacidades / Descompensación</i>	0,98	0,962	0,365 – 2,609
<i>Retrasplantes</i>	1,79	0,151	0,809 – 3,973
Causa de retrasplante		X² 15,275 (p global = 0,002)	
<i>Queratoplastias primarias</i>	1		
<i>Rechazo / Descompensación</i>	3,87	< 0,001	1,813 – 8,244
<i>Otras</i>	0,98	0,981	0,132 – 7,206
<i>Trauma</i>	2,92	0,146	0,688 – 12,352
Número de trasplantes previos		X² 13,481 (p global = 0,004)	
<i>Ninguno</i>	1		
<i>1</i>	2,29	0,072	0,930 – 5,617
<i>2</i>	3,93	0,005	1,499 – 10,314
<i>3</i>	4,43	0,047	1,023 – 19,153

HR: Hazard ratio o tasa de riesgo; Sig: nivel de significación; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Respecto a las **complicaciones**, tuvieron significativamente menor tiempo estimado de supervivencia del injerto, los ojos con presencia de complicaciones precoces de superficie ocular ($p < 0,001$) y glaucoma ($p = 0,027$) (tabla 91), con mayor tasa de riesgo de fracaso para el glaucoma congénito (HR 9,23, $p = 0,004$) y los ojos con glaucoma previo que empeoró tras el trasplante (HR = 4,97, $p = 0,004$) (tabla 92). Dentro de las complicaciones tardías de superficie, la presencia de úlceras tróficas tuvo significativamente mayor tasa de riesgo de fracaso (HR = 4,33, $p = 0,001$) (tabla 92).

Globalmente el número de **rechazos** no influyó en la supervivencia estimada ($p = 0,937$), pero sí la no reversibilidad del primer episodio de rechazo ($p < 0,001$) y el rechazo estromal, éste último con mayor tasa de riesgo de fracaso (HR frente a no rechazo de 2,44, $p = 0,020$) (tablas 91 y 92).

Los ojos que presentaron una **recidiva de la enfermedad de base** tuvieron significativamente una tasa de riesgo de fracaso del doble (HR 2,12, $p = 0,027$) (tabla 92).

El cirujano, el recuento endotelial final, el diámetro del botón donante, el estado del cristalino al final del seguimiento, y la localización de la lente intraocular no presentaron influencia significativa en el tiempo estimado de supervivencia ni en la tasa de riesgo de fracaso.

Tabla 91. Tiempo de supervivencia estimada (meses) y porcentaje de fracasos en la muestra de queratoplastias II.

Supervivencia queratoplastias totales	estimada	en	N	Nº fracasos (%)	Supervivencia media estimada	Error típico	IC 95%
Complicaciones de superficie precoces*					X² 137,069 (p global < 0,001)		
Ninguna			63	15 (23,8%)	-	-	-
Defecto epitelial			17	5 (29,4%)	-	-	-
Vascularización			6	2 (33,3%)	-	-	-
Defecto epitelial con vascularización			4	2 (50%)	-	-	-
Edema			5	5 (100%)	-	-	-
Vascularización rodete			9	3 (33,3%)	-	-	-
Seidel			2	1 (50%)	-	-	-
Melting			0	-	-	-	-
Luxación/desprendimiento injerto			6	6 (100%)	-	-	-
Desprendimiento Descemet + seidel			1	0 (0%)	-	-	-
Complicaciones de superficie tardías					X² 11,483 (p global = 0,244)		
Vascularización global injerto					X² 2,764 (p global = 0,096)		
No			78	23 (29,5%)	68,78	3,94	61,05 – 76,51
Sí			11	5 (45,5%)	41,88	11,84	18,67 – 65,08
Glaucoma					X² 14,271 (p global = 0,027)		
No			73	19 (26%)	72,62	4,59	63,62 – 81,62
Secundario a cirugía			14	6 (42,9%)	66,08	9,5	47,46 – 84,71
Corticoideo			6	2 (33,3%)	49,80	12,17	25,95 – 73,65
Previo			12	5 (41,7%)	60,92	11,20	38,97 – 82,87
Previo (empeoramiento)			5	4 (80%)	23,40	10,30	3,22 – 43,58
Congénito			2	2 (100%)	11,00	5,00	1,20 – 20,80
Traumático			1	1 (100%)	71,00	0	71,00 – 71,00
Nº de rechazos					X² 0,417 (p global = 0,937)		
0			73	22 (30,1%)	-	-	-
1			26	11 (42,3%)	-	-	-
2			13	6 (46,2%)	-	-	-
4			1	0 (0%)	-	-	-
Tipo de rechazo (primer episodio)*					X² 7,741 (p global = 0,058)		
No rechazo			73	22 (29,1%)	-	-	-
Endotelial			20	7 (35%)	-	-	-
Estromal			12	10 (82,3%)	-	-	-
Epitelial			8	0 (0%)	-	-	-
Reversibilidad del primer rechazo					X² 25,850 (p global < 0,001)		
No			12	12 (100%)	26,17	8,07	10,35 – 41,99
Sí			28	5 (17,9%)	81,34	4,91	71,72 – 90,97
Recidiva enfermedad de base					X² 2,634 (p global = 0,105)		
No			88	24 (26,3%)	71,13	4,32	62,65 – 79,60
Sí			24	14 (57,3%)	50,58	6,95	36,95 – 64,21
Supervivencia 1 año					X² 110,361 (p global < 0,001)		
Injerto fracasado			10	10 (100%)	10,80	1,74	7,40 – 14,21
Injerto transparente			79	18 (22,8%)	80,63	3,25	74,26 – 87,01
Supervivencia 2 años					X² 112,448 (p global < 0,001)		
Injerto fracasado			9	9 (100%)	17,89	2,48	13,03 – 22,75
Injerto transparente			65	8 (14,4%)	87,95	2,40	83,25 – 92,65

*El análisis estadístico no se lleva a cabo por censura de casos.

Tabla 92. Tasa de riesgo de fracaso por cualquier causa en la muestra total de queratoplastias II.

Tasa de riesgo de fracaso en queratoplastias totales	HR	Sig	IC 95%
Complicaciones de superficie precoces*		X² 139,925 (p global < 0,001)	
Complicaciones de superficie tardías		X² 19,817 (p global = 0,019)	
Ninguna	1		
Úlcera trófica	4,33	0,001	1,838 – 10,197
Defecto epitelial persistente	3,16	0,121	0,738 – 13,520
Vascularización	2,02	0,342	0,474 – 8,596
Complicaciones de suturas	0	0,982	0 – /
Queratopatía en banda	3,13	0,266	0,419 – 23,356
Traumatismo con resutura	0	0,979	0 – /
Melting	0	0,995	0 – /
Varias	1,93	0,284	0,579 – 6,449
Descompensación	4,98	0,120	0,660 – 37,565
Vascularización global injerto		X² 3,180 (p global = 0,075)	
No vascularización	1		
Presencia de vascularización	2,19	0,082	0,906 – 5,275
Glaucoma		X² 19,049 (p global = 0,004)	
No glaucoma	1		
Secundario a cirugía	1,35	0,522	0,537 – 3,407
Corticoideo	1,56	0,549	0,362 – 6,755
Previo	1,53	0,400	0,570 – 4,091
Previo con empeoramiento	4,97	0,004	1,665 – 14,853
Congénito	9,23	0,004	2,064 – 41,275
Traumático	2,80	0,317	0,373 – 21
Número de rechazos		X² 0,659 (p global = 0,883)	
Ninguno	1		
1	1,12	0,765	0,540 – 2,309
2	1,24	0,645	0,501 – 3,053
3	0	0,977	0 – /
Primer episodio de rechazo		X² 11,870 (p global = 0,008)	
Ninguno	1		
Endotelial	1,01	0,976	0,432 – 2,374
Estromal	2,44	0,020	1,152 – 5,172
Epitelial	0	0,971	0 – /
Reversibilidad del primer rechazo		X² 30,335 (p global < 0,001)	
No reversibilidad	1		
Reversibilidad	0,10	< 0,001	0,031 – 0,258
Recidiva enfermedad de base		X² 5,116 (p global = 0,024)	
No recidiva	1		
Recidiva	2,12	0,027	1,089 – 4,123

*El análisis estadístico no se lleva a cabo por censura de casos.

HR: Hazard ratio o tasa de riesgo; Sig: nivel de significación; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

3. POBLACIÓN DE CÉLULAS ENDOTELIALES

El análisis de la supervivencia de la celularidad endotelial de los injertos estuvo limitado por ser una prueba no siempre realizado. No contamos con los datos de recuento endotelial de la córnea trasplantada, pues se trata de un estudio no realizado en el Banco de Tejidos del Hospital Universitario Clínico San Carlos. Los datos referentes al análisis de la población de células endoteliales de la muestra se reflejan en las tablas 93 y 94.

Tabla 93. Recuento endotelial medio a lo largo del seguimiento en la muestra total de queratoplastias y de queratoplastias penetrantes.

Recuento endotelial (Número de células endoteliales)	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
<u>Queratoplastias totales</u>					
3 meses	27	2540,30	550,66	1500	3545
6 meses	24	2335,38	611,56	1000	3380
1 año	23	2097,87	654,44	900	3000
2 años	15	1886,67	496,94	800	2700
Final	30	1707,73	648,10	700	3000
<u>Queratoplastias penetrantes</u>					
3 meses	27	2540,3	550,66	1500	3545
6 meses	22	2374,95	559,27	1200	3380
1 año	21	2135,76	624,32	900	3000
2 años	13	2000	404,15	1500	2700
Final	22	1510,55	552,62	700	2800

DE: desviación estándar.

Tabla 94. Recuento endotelial en queratoplastias totales y penetrantes durante el seguimiento.

Recuento endotelial	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Recuento durante el primer año	36		34	
< 1000 células endoteliales	0	0%	0	0%
1000-2000 células endoteliales	14	38,9%	13	38,2%
> 2000 células endoteliales	22	61,1%	21	61,8%
Recuento a partir del primer año	40		33	
< 1000 células endoteliales	5	12,5%	4	12,1%
1000-2000 células endoteliales	23	57,5%	20	60,6%
> 2000 células endoteliales	12	30%	9	27,3%
Recuento al final del seguimiento	42		34	
< 1000 células endoteliales	4	9,5%	4	11,8%
1000-2000 células endoteliales	28	66,7%	24	70,6%
> 2000 células endoteliales	10	23,8%	6	17,6%

En los casos de queratoplastias penetrantes en los que sí estaba realizada la microscopía especular, se evidencia una pérdida significativa de células endoteliales al final del seguimiento ($p = 0,001$), y en el segundo año postoperatorio ($p = 0,001$) (tabla 95).

Tabla 95. Pérdida de células endoteliales a lo largo del seguimiento en queratoplastias penetrantes.

Pérdida de células endoteliales en queratoplastias penetrantes	N	Media	DE	IC 95%	p
Diferencia recuento endotelial					
3 meses – 6 meses	13	86,77	251,89	-65,45 – 238,99	0,238
3 meses – 1 año	12	341,17	545,30	-5,30 – 687,63	0,053
3 meses – 2 años	8	900	420,88	548,13 – 1251,87	0,001
3 meses - Final	12	1076,25	827,41	550,54 – 1601,96	0,001

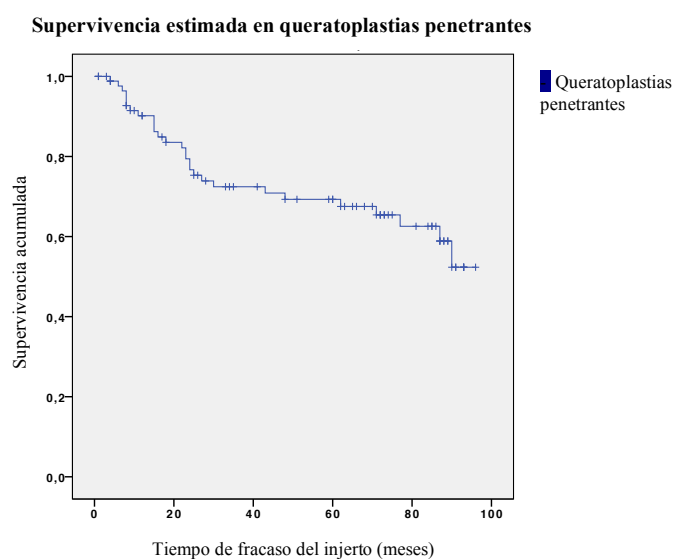
DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

4. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA EN QUERATOPLASTIAS PENETRANTES

Se realizó un análisis del fracaso del injerto en la técnica con mayor tamaño muestral, queratoplastia penetrante, mediante curvas de supervivencia y estimación de la tasa de riesgo de fracaso por cualquier causa (HR o *Hazard ratio*), ya fuese rechazo u otro motivo (Figuras 20-22 y tablas 96-100).

La supervivencia global estimada de las queratoplastias penetrantes, con un seguimiento máximo de 96 meses, fue de $70,11 \pm 4,08$ meses, con un 31,5% de fracasos (28 ojos) (figura 20 y tabla 96). La probabilidad de supervivencia al año fue del 90%, a los 24 meses del 77%, a los 48 meses del 69%, a los 62 meses del 68%, a los 77 meses del 63%, y a los 90 meses del 52% (tabla 97).

Figura 20. Curva de supervivencia de queratoplastias penetrantes para fracaso por cualquier causa.



La supervivencia estimada fue significativamente diferente según las siguientes variables (tablas 96 y 97): la **patología original o de base** (inferior en ojos con descompensación/opacidades, $p = 0,038$), el **número de queratoplastia** (progresivamente inferior en retrasplantes a partir de la segunda queratoplastia, $p = 0,032$) (figura 21), el **motivo de indicación de los retrasplantes** (menor en

rechazo/descompensación, $p = 0,009$), el **diámetro del injerto** (menor en injertos 8 mm, $p = 0,05$) (figura 22).

Tabla 96. Tiempo de supervivencia media estimada (meses) y porcentaje de fracasos en queratoplastias penetrantes I.

Supervivencia estimada en queratoplastias penetrantes I	N	Nº fracasos (%)	Supervivencia media estimada	Error típico	IC 95%
Global	89	28 (31,5%)	70,11	4,08	62,13 - 78,10
Diagnóstico original			X² 11,76 (p global = 0,038)		
Queratopatía bullosa	24	7 (29,2%)	70,19	7,54	55,40 - 84,97
Herpes	12	5 (41,7%)	70,70	8,18	54,68 - 86,72
Distrofias / Degeneraciones	13	5 (38,5%)	61,77	10,33	41,52 - 82,02
Trauma	9	1 (11,1%)	85,67	5,99	73,93 - 97,40
Ectasias	15	1 (6,7%)	89,87	5,93	78,25 - 101,48
Opacidad / Descompensación	16	9 (56,2%)	44,50	9,66	25,57 - 63,44
Diagnóstico actual*			X² 14,649 (p global = 0,023)		
Queratopatía bullosa	23	7 (30,4%)	-	-	-
Herpes	8	1 (12,5%)	-	-	-
Distrofias / Degeneraciones	9	3 (33,3%)	-	-	-
Trauma	7	0 (0%)	-	-	-
Ectasias	15	1 (6,7%)	-	-	-
Opacidad / Descompensación	8	4 (50%)	-	-	-
Retrasplantes	19	12 (63,2%)	-	-	-
Causa retrasplante			X² 11,644 (p global = 0,009)		
Trasplante primario	70	16 (22,9%)	77,20	4,24	68,88 - 85,51
Rechazo / Descompensación	13	10 (76,9%)	29,49	5,71	18,31 - 40,68
Otras	4	1 (25%)	64,33	20,14	24,86 - 103,81
Trauma	2	1 (50%)	77,00	0	77 - 77
Número de trasplante			X² 8,798 (p global = 0,032)		
1	70	16 (22,9%)	77,20	4,24	68,88 - 85,51
2	12	6 (50%)	44,63	10,60	23,85 - 65,41
3	4	4 (100%)	49,50	14,22	21,63 - 77,37
4	3	2 (66,7%)	18,00	7,00	4,28 - 31,72
Grupo de riesgo			X² 4,053 (p global = 0,132)		
Bajo	45	9 (20%)	79,79	4,96	70,06 - 89,52
Medio	14	5 (35,7%)	59,64	11,32	37,45 - 81,83
Alto	30	14 (46,7%)	58,19	6,87	44,73 - 71,64
Grupo de edad			X² 7,012 (p global = 0,072)		
0-45 años	28	6 (21,4%)	78,22	6,58	65,33 - 91,11
46-65 años	24	6 (25%)	75,67	6,51	62,92 - 88,43
66-79 años	25	13 (52%)	50,34	8,04	34,59 - 66,10
≥ 80 años	11	3 (27,3%)	72,79	9,59	53,99 - 91,58
Cirujano			X² 0,723 (p global = 0,395)		
Adjunto	77	26 (33,8%)	68,27	4,46	59,53 - 77,01
Residente	10	2 (20%)	73,44	11,55	50,80 - 96,07
Diámetro injerto			X² 3,786 (p global = 0,050)		
≤ 8 mm	68	17 (25%)	73,93	4,59	64,94 - 82,92
> 8 mm	12	6 (50%)	48,92	11,63	26,13 - 71,72

*El análisis estadístico no se lleva a cabo por censura de casos.

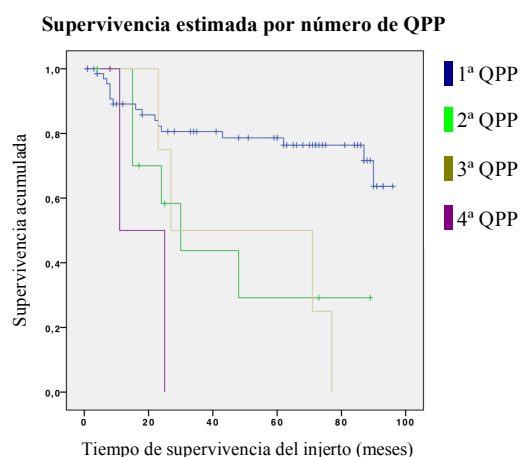
Tabla 97. Proporción acumulada de queratoplastias penetrantes que sobrevive hasta un determinado tiempo. Tasa o probabilidad de supervivencia en el tiempo I.

Proporción acumulada de QPP que sobrevive	N	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Global	89	0,976 (0,017)	0,902 (0,033)	0,767 (0,048)	-	0,693 (0,054)	0,675 (0,055)
Por grupo de riesgo	89			X² 4,053 (p global = 0,132)			
<i>Bajo</i>	45	0,953 (0,032)	-	0,827 (0,060)	-	-	0,793 (0,066)
<i>Medio</i>	14	0,909 (0,087)	0,818 (0,116)	0,636 (0,145)	-	-	-
<i>Alto</i>	30	0,966 (0,034)	0,928 (0,049)	0,731 (0,087)	-	0,546 (0,104)	-
Por grupo de edad	88		X² 7,012 (p global = 0,072)				
<i>0-45 años</i>	28	0,926 (0,051)	0,849 (0,070)	0,808 (0,077)	-	-	-
<i>46-65 años</i>	24	-	0,957 (0,043)	0,817 (0,083)	-	0,759 (0,095)	-
<i>66-79 años</i>	25	0,957 (0,043)	-	0,582 (0,107)	-	-	-
<i>≥ 80 años</i>	11	-	-	0,857 (0,132)	-	-	0,643 (0,210)
Por diagnóstico original	89			X² 11,759 (p global = 0,038)			
<i>Queratopatía bullosa</i>	24	0,955 (0,044)	-	0,739 (0,102)	-	-	0,657 (0,119)
<i>Herpes</i>	12	-	0,917 (0,080)	0,833 (0,108)	-	-	-
<i>Distrofias/Degeneraciones</i>	13	0,923 (0,074)	0,769 (0,117)	0,615 (0,135)	-	-	-
<i>Trauma</i>	9	-	-	-	-	-	-
<i>Ectasias</i>	15	0,933 (0,064)	-	-	-	-	-
<i>Opacidad / Descompensación</i>	16	0,933 (0,064)	0,788 (0,110)	0,552 (0,138)	-	0,315 (0,130)	-
Por diagnóstico actual	89			X² 14,649 (p global = 0,023)			
<i>Queratopatía bullosa</i>	23	0,952 (0,046)	-	0,735 (0,102)	-	-	0,653 (0,119)
<i>Herpes</i>	8	-	-	-	-	-	-
<i>Distrofias/Degeneraciones</i>	9	0,889 (0,105)	0,769 (0,117)	-	-	-	-
<i>Trauma</i>	7	-	-	-	-	-	-
<i>Ectasias</i>	15	0,933 (0,064)	-	-	-	-	-
<i>Opacidad / Descompensación</i>	8	0,875 (0,117)	0,625 (0,171)	-	-	0,500 (0,177)	-
<i>Retrasplantes</i>	19	-	0,938 (0,061)	0,614 (0,124)	-	0,312 (0,125)	-
Número de trasplante	89			X² 8,798 (p global = 0,032)			
<i>Queratoplastia primaria</i>	70	0,969 (0,021)	0,874 (0,42)	0,806 (0,050)	-	0,786 (0,053)	0,764 (0,056)
<i>2ª queratoplastia</i>	12	-	0,700 (0,145)	0,583 (0,161)	0,438 (0,175)	0,292 (0,167)	-
<i>3ª queratoplastia</i>	4	-	0,750 (0,217)	-	-	-	0,250 (0,217)
<i>4ª queratoplastia</i>	3	-	0,500 (0,354)	0,000	-	-	-
Cirujano	87			X² 0,723 (p global = 0,395)			
<i>Adjunto</i>	77	0,972 (0,019)	0,887 (0,038)	0,746 (0,053)	-	0,681 (0,058)	0,661 (0,060)
<i>Residente</i>	10	-	-	0,875 (0,117)	-	0,656 (0,209)	-
Diámetro donante	80			X² 3,786 (p global = 0,050)			
<i>≤ 8 mm</i>	68	0,984 (0,016)	0,889 (0,040)	0,801 (0,052)	-	0,725 (0,059)	-
<i>> 8 mm</i>	12	0,909 (0,087)	0,707 (0,143)	0,505 (0,158)	-	0,379 (0,161)	-

QPP: queratoplastias penetrantes; mm: milímetros.

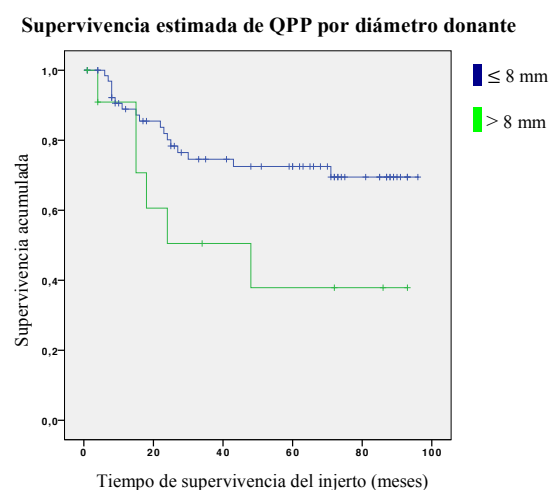
La proporción acumulada que sobrevive hasta un determinado periodo de tiempo se representa como estimación (error típico).

Figura 21. Curva de supervivencia de queratoplastias penetrantes según el número de queratoplastia.



QPP: queratoplastias penetrantes.

Figura 22. Curva de supervivencia de queratoplastias penetrantes según el diámetro del injerto.



QPP: queratoplastias penetrantes.

La tasa de riesgo de fracaso, o HR, fue mayor en retrasplantes ($p = 0,05$), especialmente aquellos realizados por rechazo o descompensación de la queratoplastia previa ($p < 0,001$), y se incrementó significativamente con cada trasplante realizado ($p = 0,001$). También fue más elevada en el grupo de edad entre 66 y 79 años ($p = 0,019$), y en injertos de diámetro > 8 mm ($p = 0,05$) (tabla 98).

Tabla 98. Tasa de riesgo de fracaso por cualquier causa en queratoplastias penetrantes I.

Tasa de riesgo de fracaso en queratoplastias penetrantes I	HR	Sig.	IC 95%
Diagnóstico actual		X² 19,798 (p global = 0,003)	
Queratopatía bullosa	1		
Herpes	0,27	0,222	0,033 - 2,208
Distrofias / Degeneraciones	0,92	0,902	0,237 - 3,563
Trauma	0	0,984	0 - /
Ectasias	0,16	0,090	0,162 - 1,325
Opacidades / Descompensación	1,43	0,569	0,416 - 4,928
Retrasplantes	2,58	0,050	1,001 - 6,666
Diagnóstico original		X² 11,405 (p global = 0,044)	
Queratopatía bullosa	1		
Herpes	1,05	0,932	0,332 - 3,326
Distrofias / Degeneraciones	1,10	0,877	0,346 - 3,463
Trauma	0,45	0,453	0,055 - 3,646
Ectasias	0,17	0,096	0,021 - 1,374
Opacidades / Descompensación	2,29	0,101	0,851 - 6,181
Causa retrasplante		X² 20,78 (p global < 0,001)	
Trasplante primario	1		
Rechazo / Descompensación	5,76	< 0,001	2,474 - 13,394
Otras	1,34	0,776	0,177 - 10,167
Trauma	2,05	0,488	0,270 - 15,624
Nº de trasplantes previos		X² 16,172 (p global = 0,001)	
Ninguno	1		
1	3,27	0,016	1,252 - 8,533
2	4,33	0,010	1,425 - 13,140
3	7,19	0,011	1,570 - 32,886
Grupo de riesgo		X² 6,021 (p global = 0,049)	
Bajo	1		
Medio	2,22	0,153	0,743 - 6,636
Alto	2,72	0,020	1,174 - 6,318
Grupo de edad		X² 8,447 (p global = 0,038)	
0-45 años	1		
46-65 años	1,11	0,859	0,357 - 3,447
66-79 años	3,18	0,019	1,205 - 8,407
≥ 80 años	1,50	0,566	0,374 - 6,035
Cirujano		X² 0,557 (p global = 0,456)	
Adjunto	1		
Residente	0,58	0,461	0,138 - 2,455
Diámetro injerto		X² 4,076 (p global = 0,044)	
≤ 8 mm	1		
> 8 mm	2,53	0,050	0,995 - 6,421

HR: Hazard ratio o tasa de riesgo; Sig: significación; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; mm: milímetros.

En cuanto a las complicaciones, el tiempo medio estimado de supervivencia en el modelo estuvo influenciado por la presencia de **vascularización del injerto** (inferior en las QPP vascularizadas, $p = 0,002$) (figura 23), **glaucoma** (inferior en glaucoma congénito y glaucoma previo con empeoramiento, $p < 0,001$), **supervivencia durante los primeros dos años** ($p < 0,001$), la **respuesta al tratamiento del rechazo** ($p < 0,001$), y la **recidiva de la enfermedad de base** ($p = 0,05$) (tablas 99 y 100).

Tabla 99. Tiempo de supervivencia estimada (meses) y porcentaje de fracasos en queratoplastias penetrantes II.

Supervivencia queratoplastias penetrantes	estimada	en	N	Nº fracasos (%)	Supervivencia media estimada	Error típico	IC 95%
Complicaciones de superficie precoces					X² 11,397 (p global = 0,077)		
Ninguna			52	13 (25%)	75,81	4,91	66,19 - 85,44
Defecto epitelial			15	5 (33,3%)	72,83	8,82	55,55 - 90,11
Vascularización			4	1 (25%)	48,00	0	48,00 - 48,00
Defecto epitelial con vascularización			4	2 (50%)	18,33	6,28	6,03 - 30,64
Edema			3	3 (100%)	32,00	15,40	1,83 - 62,17
Vascularización rodete			9	3 (33,3%)	60,90	12,75	35,91 - 85,89
Seidel			2	1 (50%)	31,50	6,72	18,33 - 44,67
Complicaciones de superficie tardías					X² 18,66 (p global = 0,017)		
Vascularización global injerto					X² 9,706 (p global = 0,002)		
No			78	23 (29,5%)	73,11	4,09	65,10 - 81,13
Sí			11	5 (45,5%)	38,03	12,23	14,05 - 62,01
Glaucoma					X² 35,730 (p global < 0,001)		
No			50	9 (18%)	80,99	4,50	72,18 - 89,80
Secundario a cirugía			13	5 (38,5%)	67,09	10,31	46,88 - 87,31
Corticoideo			6	2 (33,3%)	49,80	12,17	25,95 - 73,65
Previo			12	5 (41,7%)	60,92	11,20	38,97 - 82,87
Previo (empeoramiento)			5	4 (80%)	23,40	10,30	3,22 - 43,58
Congénito			2	2 (100%)	11,00	5,00	1,20 - 20,80
Traumático			1	1 (100%)	71,00	0	71,00 - 71,00
Nº de rechazos*					X² 4,055 (p global = 0,256)		
0			52	11 (22,2%)	-	-	-
1			23	11 (47,8%)	-	-	-
2			13	6 (46,2%)	-	-	-
4			1	0 (0%)	-	-	-
Tipo de rechazo (primer episodio)*					X² 12,336 (p global = 0,006)		
No rechazo			52	11 (22,2%)	-	-	-
Endotelial			19	7 (36,8%)	-	-	-
Estromal			12	10 (83,3%)	-	-	-
Epitelial			6	0 (0%)	-	-	-
Reversibilidad del primer rechazo					X² 22,069 (p global < 0,001)		
No			12	12 (100%)	26,17	8,07	10,35 - 41,99
Sí			25	5 (20%)	79,70	5,47	68,98 - 90,42
Recidiva enfermedad de base					X² 3,849 (p global = 0,050)		
No			69	16 (23,2%)	75,46	4,51	66,61 - 84,30
Sí			19	11 (57,9%)	51,51	7,49	36,83 - 66,19
Supervivencia 1 año					X² 95,294 (p global < 0,001)		
Injerto fracasado			10	10 (100%)	10,80	1,74	7,40 - 14,21
Injerto transparente			65	15 (23,1%)	80,65	3,57	73,66 - 87,55
Supervivencia 2 años					X² 93,488 (p global < 0,001)		
Injerto fracasado			9	9 (100%)	17,89	1,74	13,03 - 22,75
Injerto transparente			54	8 (14,8%)	88,38	3,57	83,36 - 93,40

* El análisis estadístico no se lleva a cabo por censura de casos.

Tabla 100. Proporción acumulada de queratoplastias penetrantes que sobrevive hasta un determinado tiempo. Tasa o probabilidad de supervivencia en el tiempo II.

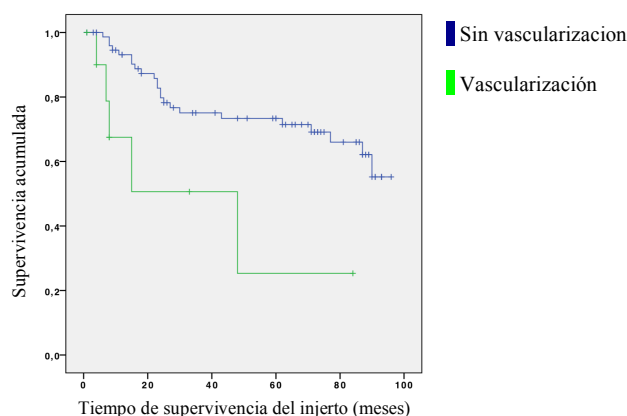
Proporción acumulada de QPP que sobrevive	N	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Vascularización global injerto	89			X² 9,706 (p global = 0,002)			
No	78	0,986 (0,014)	0,931 (0,030)	0,797 (0,048)	0,751 (0,053)	0,734 (0,054)	0,714 (0,056)
Si	11	0,788 (0,134)	0,506 (0,187)	-	-	0,253 (0,202)	-
Glaucoma	76			X² 35,730 (p global < 0,001)			
No	50	0,978 (0,022)	0,954 (0,032)	0,876 (0,052)	0,849 (0,057)	0,819 (0,063)	-
Secundario a cirugía	13	0,909 (0,087)	0,818 (0,116)	0,727 (0,134)	-	0,636 (0,145)	-
Corticoideo	6	-	0,800 (0,179)	0,600 (0,219)	-	-	-
Previo	12	0,818 (0,116)	-	0,727 (0,134)	-	-	-
Previo (empeoramiento)	5	0,800 (0,179)	-	0,400 (0,219)	0,200 (0,179)	-	-
Congénito	2	0,500 (0,354)	0,000	-	-	-	-
Traumático	1	-	-	-	-	-	-
Recidiva enfermedad de base	88			X² 9,706 (p global = 0,050)			
No	69	0,968 (0,022)	0,903 (0,038)	0,791 (0,054)	-	0,750 (0,059)	0,721 (0,063)
Si	19	0,947 (0,051)	0,789 (0,094)	0,632 (0,111)	-	0,515 (0,118)	0,429 (0,125)
Recuento endotelial final	34			X² 1,649 (p global = 0,439)			
< 1000 células/mm ²	4	-	-	0,750 (0,217)	-	-	-
1000-2000 células/mm ²	24	0,958 (0,041)	-	0,915 (0,058)	-	-	-
> 2000 células/mm ²	6	-	-	-	-	-	-

QPP: queratoplastias penetrantes.

La proporción acumulada que sobrevive hasta un determinado periodo de tiempo se representa como estimación (error típico).

Figura 23. Curva de supervivencia de queratoplastias penetrantes según la presencia de vascularización del injerto.

Supervivencia estimada en QPP por vascularización



QPP: queratoplastias penetrantes.

La tasa de riesgo de fracaso según las complicaciones, fue superior en injertos penetrantes vascularizados ($p = 0,008$), específicamente la vascularización de aparición tardía ($p = 0,030$), y la vascularización precoz del injerto si iba asociada a defecto epitelial ($p = 0,023$), en ojos con edema del injerto en el postoperatorio inmediato ($p = 0,006$), y con presencia de úlceras tróficas durante el seguimiento ($p = 0,002$). También fue significativamente mayor en ojos con glaucoma congénito y aquellos con glaucoma previo que empeoró tras realizar el trasplante penetrante ($p < 0,001$). El rechazo estromal durante el primer episodio fue el que tuvo mayor riesgo de fracaso ($p = 0,002$), y la reversibilidad del primer episodio de rechazo con tratamiento fue un factor protector ($p < 0,001$). La recidiva de la enfermedad de base también tuvo una HR superior ($p = 0,017$) (tabla 101).

Tabla 101. Tasa de riesgo de fracaso por cualquier causa en queratoplastias penetrantes II.

Tasa de riesgo de fracaso en queratoplastias penetrantes II	HR	Sig	IC 95%
Complicaciones de superficie precoces			
		X² 14,236 (p global = 0,027)	
Ninguna	1		
Defecto epitelial	1,20	0,730	0,424 - 3,401
Vascularización del injerto	2,76	0,333	0,354 - 21,517
Defecto epitelial + vascularización	5,84	0,023	1,279 - 26,670
Edema	6	0,006	1,675 - 21,461
Vascularización del rodete	1,57	0,483	0,445 - 5,529
Seidel	2,83	0,320	0,363 - 22,103
Complicaciones de superficie tardías			
		X² 20,816 (p global = 0,008)	
Ninguna	1		
Úlcera trófica	4,88	0,002	1,759 - 13,558
Defecto epitelial persistente	4,26	0,057	0,960 - 18,903
Vascularización	5,16	0,030	1,169 - 22,736
Complicaciones de suturas	0	0,985	0 - /
Traumatismo con resutura	0	0,972	0 - /
Melting	0	0,998	0 - /
Varias	1,56	0,555	0,357 - 6,798
Descompensación	6,56	0,073	0,839 - 51,284
Vascularización global injerto			
		X² 8,017 (p global = 0,005)	
No vascularización	1		
Presencia de vascularización	3,77	0,008	1,406 - 10,108
Glaucoma			
		X² 35,382 (p global < 0,001)	
No glaucoma	1		
Secundario a cirugía	1,86	0,272	0,615 - 5,615
Corticoideo	2,73	0,202	0,584 - 12,791
Previo	2,45	0,108	0,821 - 7,317
Previo con empeoramiento	9,79	< 0,001	2,932 - 32,697
Congénito	24,17	< 0,001	4,761 - 122,684
Traumático	4,41	0,554	0,161 - 35,134
Número de rechazos			
		X² 3,864 (p global = 0,277)	
Ninguno	1		
1	2,08	0,086	0,901 - 4,804
2	1,91	0,205	0,704 - 5,153
4	0	0,980	0 -
Primer episodio de rechazo			
		X² 14,882 (p global = 0,002)	
Ninguno	1		
Endotelial	1,76	0,246	0,678 - 4,554
Estromal	3,79	0,002	1,602 - 8,939
Epitelial	0	0,978	0 - /
Reversibilidad del primer rechazo			
		X² 25,577 (p global < 0,001)	
No reversibilidad	1		
Reversibilidad	0,10	< 0,001	0,036 - 0,299
Recidiva enfermedad de base			
		X² 6,126 (p global = 0,013)	
No recidiva	1		
Recidiva	2,59	0,017	1,185 - 5,652

HR: Hazard ratio o tasa de riesgo; Sig: significación; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

El estado del cristalino al final del seguimiento no influyó significativamente en el tiempo de supervivencia estimado de las queratoplastias penetrantes (tabla 102), pero sí la **localización de la lente intraocular** ($p = 0,018$) (tabla 103). Los ojos con LIO suturada a iris tuvieron mayor tasa de riesgo de fracaso por cualquier causa ($p = 0,004$) (tabla 104).

Tabla 102. Tiempo de supervivencia estimada (meses) y porcentaje de fracasos en queratoplastias penetrantes III.

Supervivencia estimada en queratoplastias penetrantes	N	Nº fracasos (%)	Supervivencia media estimada	Error típico	IC 95%
Pseudofaquia final			X² 0,810 (p global = 0,368)		
Ojos fáquicos	14	2 (14,3%)	82,46	8,85	65,12-99,81
Ojos pseudofáquicos o afáquicos	62	23 (37,1%)	65,48	4,73	56,22-74,74

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Tabla 103. Proporción acumulada de queratoplastias penetrantes que sobrevive hasta un determinado tiempo. Tasa o probabilidad de supervivencia en el tiempo III.

Proporción acumulada de QPP que sobrevive	N	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Localización lente	76			X² 15,357 (p global = 0,018)			
Fáquicos	14	0,851 (0,097)	-	-	-	-	-
LIO saco	46	0,978 (0,022)	0,954 (0,032)	0,780 (0,065)	-	-	0,670 (0,076)
LIO sulcus	5	0,800 (0,179)	-	-	-	0,400 (0,297)	-
LIO CA apoyo angular	6	0,800 (0,179)	-	0,600 (0,219)	-	-	0,400 (0,219)
LIO CA anclada iris	1	-	-	-	-	-	-
LIO suturada a iris	2	0,000	-	-	-	-	-
Afaquia	2	-	-	0,000	-	-	-

QPP: queratoplastias penetrantes; LIO: lente intraocular; CA: cámara anterior.

La proporción acumulada que sobrevive hasta un determinado periodo de tiempo se representa como estimación (error típico).

Tabla 104. Tasa de riesgo de fracaso por cualquier causa en queratoplastias penetrantes III.

Tasa de riesgo de fracaso en queratoplastias penetrantes III	HR	Sig	IC 95%
Pseudofaquia final		X² 2,135 (p global = 0,144)	
Ojos fáquicos	1		
Ojos pseudofáquicos o afáquicos	2,81	0,162	0,661 - 11,921
Lente intraocular		X² 18,882 (p global = 0,004)	
Cristalino	1		
LIO saco	2,29	0,272	0,523 - 10,013
LIO sulcus	4,08	0,162	0,568 - 29,291
LIO CA apoyo angular	5,26	0,056	0,961 - 28,752
LIO CA anclaje iridiano	0	0,982	0 - /
LIO suturada a iris	44,10	0,004	3,348 - 580,807
Afaquia	8,11	0,093	0,705 - 93,249

HR: Hazard ratio o tasa de riesgo; Sig: significación; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; LIO: lente intraocular; CA: cámara anterior.

Resultados 5

Análisis de la incidencia de rechazo en las queratoplastias realizadas durante los años 2006 y 2007 en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA INCIDENCIA DE RECHAZO

El rechazo representa la complicación más importante y temida en una queratoplastia. De los pacientes intervenidos de queratoplastia que componen la muestra total de estudio, 40 ojos presentaron por lo menos un episodio de rechazo del injerto durante el seguimiento (34,5%: 17,2% endotelial, 10,3% estromal y 6,9% epitelial). Tuvieron un único episodio de rechazo 26 ojos (22,4%), y 14 ojos (12,1%), todos ellos penetrantes, sufrieron más de un rechazo a lo largo del seguimiento (tabla 105).

La presencia de un primer episodio de rechazo fue significativamente superior en el grupo de queratoplastias penetrantes (40,2%) que en las otras técnicas (12,5%, $p = 0,011$), y de este último grupo fueron todas lamelares. Ninguna escleroqueratoplastia ni queratoplastia lamelar periférica presentaron episodios de rechazo.

La presencia de rechazo también fue significativamente superior en los casos de alto riesgo, seguidos de casos de bajo riesgo, y por último queratoplastias de riesgo medio (51,4%, 31,1%, y 15%, respectivamente, $p = 0,017$).

Tabla 105. Número de rechazos en la muestra total de queratoplastias ($N = 116$), de queratoplastias penetrantes ($N = 92$) y lamelares ($N = 15$).

Número de rechazos	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes		Queratoplastias lamelares		Otras queratoplastias	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Ninguno	76	65,5%	55	59,8%	12	80%	9	100%
Rechazo	40	34,5%	37	40,2%	3	20%	0	0%
1	26	22,4%	23	25%	3*	20%	0	0%
2	13	11,2%	13	14,1%	0	0%	0	0%
3	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
4	1	0,9%	1	1,1%	0	0%	0	0%
		QPP vs otras técnicas		40,2% vs 12,5%		$p = 0,011$		

* De las cuales, 2 DALK (33,3% de rechazo en DALK) y 1 DSAEK (14,3% de rechazo en DSAEK).

Tabla 106. Tiempo de aparición de rechazo en la muestra total de queratoplastias (N = 116) y por técnicas quirúrgicas; queratoplastias penetrantes (N = 92), queratoplastias lamelares (N = 16).

Tiempo de aparición del rechazo (meses)	N	Frecuencia rechazo	Media	DE	Mín	Máx	IC 95%	p
Primer rechazo:								
Queratoplastias totales	40	34,5%	16,18	13,68	3	71	12,29 – 21,72 0,60 – 12,07	0,198
Queratoplastias penetrantes	37	40,2%	15,46	10,55	3	43		
Queratoplastias lamelares	3	18,8%	6,33	2,31	5	9		
Segundo rechazo*	14	12,1%	25,86	18,75	7	77		
Tercer rechazo*	1	0,9%	21	-	21	21		
Cuarto rechazo*	1	0,9%	47	-	47	47		

DE: desviación estándar; IC 95: intervalo de confianza del 95%.

* Todas las queratoplastias con más de un episodio de rechazo fueron penetrantes.

En cuanto a las características del **primer episodio de rechazo** (tablas 106 y 107), el tipo más frecuente fue el rechazo endotelial, en la mitad de los ojos, y todos fueron penetrantes, además de una DSAEK. La media de aparición del primer rechazo fue a los $16,18 \pm 13,68$ meses de la cirugía de queratoplastia, y no hubo diferencias significativas en el tiempo de aparición entre las diferentes técnicas quirúrgicas ($p = 0,198$). Todos los ojos con rechazo estromal eran queratoplastias penetrantes, y fue el segundo tipo de rechazo más frecuente. De los ojos con rechazo epitelial, dos habían sido intervenidos de DALK y el resto eran penetrantes.

En la mayoría de los casos el tratamiento del rechazo se realizó con corticoides tópicos exclusivamente (75,7%). Un 21,6% de los casos, todos penetrantes, recibieron un tratamiento combinado de corticoides tópicos y corticoides por otra vía. Hubo un ojo tratado únicamente con inyección de corticoides intraestromales. En tres ojos no se encontraba reflejado el tratamiento del rechazo en la historia clínica. El primer rechazo fue reversible con el tratamiento en el 70% de los casos. Todos los ojos sin resolución del primer episodio de rechazo eran penetrantes. Todas las queratoplastias lamelares que tuvieron rechazo eran trasplantes primarios y fue reversible con tratamiento tópico corticoideo.

Tabla 107. Características del primer rechazo en la muestra total de queratoplastias (N = 40), de queratoplastias penetrantes (N = 37), y lamelares (N = 3).

Características del primer rechazo	Queratoplastias totales		Queratoplastias penetrantes		Queratoplastias lamelares	
	N	Frecuencia	N	Frecuencia	N	Frecuencia
Tipo de rechazo						
Endotelial	20	50%	19	51,4%	1*	33,3%
Estromal	12	30%	12	32,4%	0	0%
Epitelial	8	20%	6	16,2%	2**	66,7%
Tratamiento del primer rechazo						
Corticoides tópicos	28	75,7%	25	73,5%	3	100%
Corticoides intraestromales	1	2,7%	1	3%	0	0%
Tratamiento combinado corticoideo	8	21,6%	8	23,5%	0	0%
- Tópicos + intraestromales	4	10,8%	4	11,8%	0	0%
- Tópicos + orales	2	5,4%	2	5,9%	0	0%
- Tópicos + subconjuntivales	1	2,7%	1	2,9%	0	0%
- Tópicos + intracamerulares	1	2,7%	1	2,9%	0	0%
Corticoides orales	0	0%	0	0%	0	0%
Evolución del primer rechazo						
Resolución	28	70%	25	67,6%	3	100%
No resolución/rechazo crónico	12	30%	12	32,4%	0	0

*DSAEK.

**DAIK.

Todos los ojos que tuvieron un segundo episodio de rechazo fueron queratoplastias penetrantes, y en su mayoría fue de tipo endotelial (tablas 106 y 108). La media de aparición del segundo rechazo fue a los $25,86 \pm 18,75$ meses de la cirugía de queratoplastia, y la reversibilidad con tratamiento disminuyó respecto al primer episodio.

Tabla 108. Características del segundo rechazo en la muestra total de queratoplastias. Todos los casos con más de un rechazo fueron queratoplastias penetrantes (N = 14).

Características del segundo rechazo	Queratoplastias totales (penetrantes)	
	N	Frecuencia
Tipo de rechazo		
Endotelial	10	71,4%
Estromal	4	28,6%
Epitelial	0	0%
Tratamiento del segundo rechazo		
Ninguno	0	0%
Corticoides tópicos	8	57,1%
Corticoides intraestromales	0	0%
Tratamiento combinado corticoideo	5	35,7%
- Tópicos + intraestromales	3	21,4%
- Tópicos + orales	2	14,3%
Corticoides orales	1	7,1%
Evolución del segundo rechazo		
Resolución	8	57,1%
No resolución/rechazo crónico	6	42,9%

Hubo un ojo con etiología herpética operado de queratoplastia penetrante que tuvo cuatro rechazos a nivel endotelial a lo largo del seguimiento, todos resueltos con tratamiento corticoideo. Fue el único caso de la población total de queratoplastias con

más de dos rechazos. El primer rechazo apareció a los cinco meses, y se resolvió con corticoides tópicos. A los 14 meses de la queratoplastia tuvo un segundo rechazo, resuelto con corticoides tópicos y orales. El tercer rechazo se produjo a los 21 meses de la cirugía y fue tratado con corticoides tópicos, con resolución del mismo. Posteriormente tuvo un cuarto rechazo a los 47 meses, también tratado con corticoides tópicos.

2. CURVAS DE SUPERVIVENCIA Y TASA DE RIESGO DE RECHAZO

El tiempo medio estimado de aparición de un primer episodio de rechazo en la muestra total fue de $60,05 \pm 4,37$ meses (IC 95% 51,49 - 68,61), con un seguimiento máximo de 96 meses (tabla 109 y figura 24). A los 12 meses la probabilidad acumulada de no presentar rechazo fue del 78%, a los 24 meses del 67%, a los 3 años del 57%, y a los 6 años del 53% (tabla 110).

El tiempo estimado de aparición del primer episodio de rechazo fue más precoz, aunque no significativamente, para queratoplastias penetrantes respecto a las demás técnicas, ($p = 0,251$) (tabla 109 y figura 24), y para ojos con patología de base herpética ($p = 0,188$) (tabla 109). Sí fue significativamente inferior para el grupo de riesgo alto, $41,31 \pm 7,22$ meses (tabla 109 y figura 24), con una probabilidad de no presentar rechazo a los 12 meses del 64%, a los 24 meses del 56%, y al tercer año del 37% ($p = 0,017$) (tabla 110). La tasa de riesgo de rechazo para los casos de alto riesgo fue el doble que los de riesgo bajo (HR = 2,16, $p = 0,012$) (tabla 111).

Tabla 109. Tiempo estimado de aparición de rechazo en la muestra de queratoplastias (aparición del primer episodio de rechazo en meses).

Tiempo estimado de aparición de rechazo en queratoplastias totales	N	Nº fracasos rechazo (%)	por	Supervivencia media estimada sin rechazo	Error típico	IC 95%
Global	113	39 (34,5%)		60,05	4,37	51,49 – 68,61
Por técnica				X² 1,319 (p global = 0,251)		
Queratoplastias penetrantes	89	36 (60,4%)		56,89	4,75	47,58 – 66,20
Resto de técnicas	24	3 (12,5%)		75,13	8,26	58,93 – 91,32
Por grupo de riesgo				X² 8,164 (p global = 0,017)		
Bajo	60	18 (30%)		64,42	5,89	53,89 – 75,96
Medio	20	3 (15%)		69,75	8,61	52,88 – 86,62
Alto	33	18 (54,5%)		41,31	7,22	27,16 – 55,45
Por diagnóstico original				X² 6,159 (p global = 0,188)		
Queratopatía bullosa	35	9 (25,7%)		61,64	8,21	45,61 – 77,78
Herpes	25	14 (66%)		39,55	7,45	24,95 – 54,15
Distrofias / Degeneraciones	19	9 (47,4%)		49,06	9,04	31,34 – 66,78
Trauma	12	3 (25%)		63,48	13,94	36,15 – 90,80
Ectasias	18	4 (22,2%)		75,26	9,07	57,47 – 93,04

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

Figura 24. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para aparición de rechazo en la muestra de queratoplastias total, por grupo de riesgo y por técnica de queratoplastia (primer episodio de rechazo).

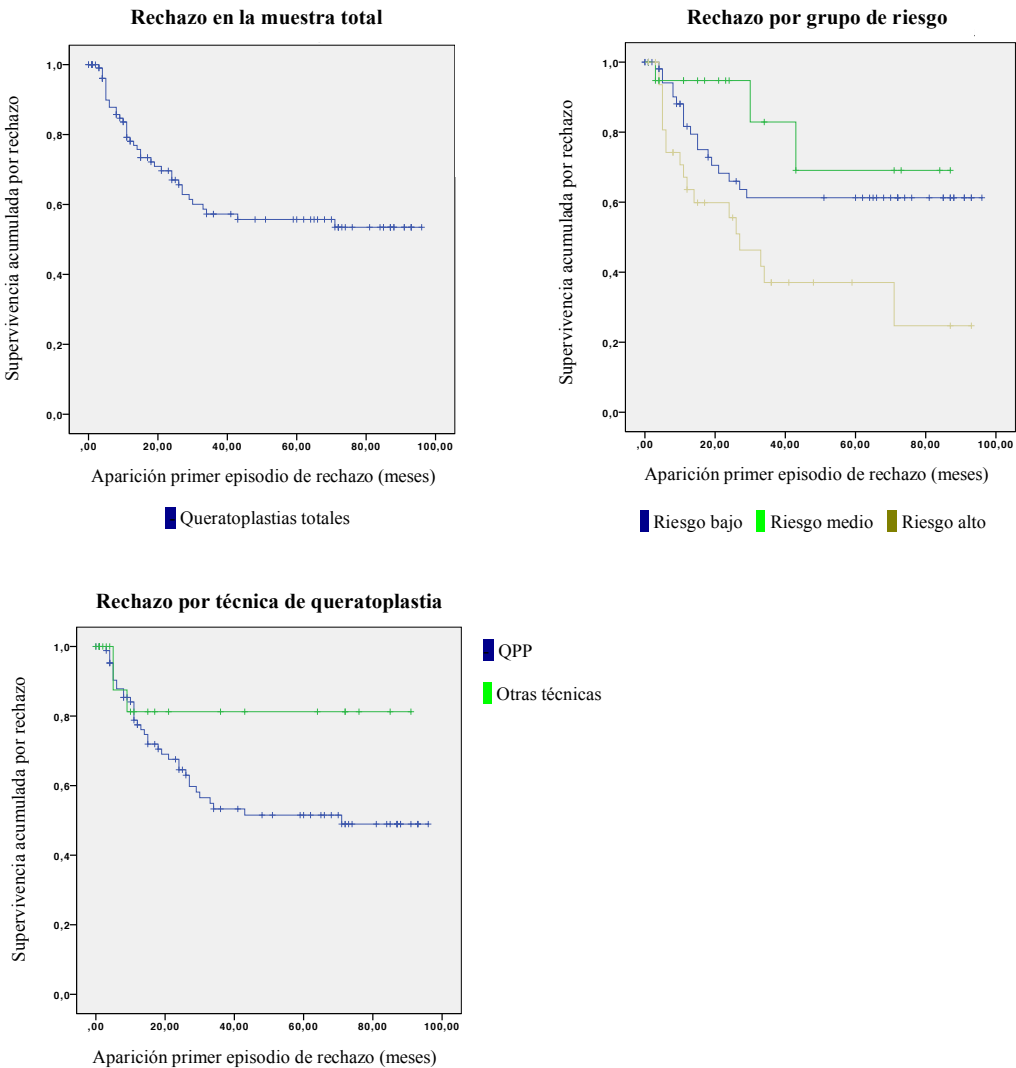


Tabla 110. Proporción acumulada de queratoplastias totales sin rechazo en el tiempo. Probabilidad de supervivencia sin rechazo.

Proporción acumulada de queratoplastias totales sin rechazo	N	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Global	113	0,878 (0,033)	0,781 (0,042)	0,670 (0,050)	0,573 (0,055)	0,557 (0,055)	-
Por técnica	113			X² 1,319 (p global = 0,251)			
Queratoplastias penetrantes	89	0,878 (0,036)	0,775 (0,047)	0,646 (0,055)	0,533 (0,060)	0,515 (0,061)	-
Resto de técnicas	24	0,875 (0,083)	0,813 (0,098)	-	-	-	-
Por grupo de riesgo	113			X² 8,164 (p global = 0,017)			
Bajo	60	0,941 (0,033)	0,816 (0,055)	0,660 (0,070)	-	-	-
Medio	20	-	-	-	0,829 (0,119)	0,691 (0,161)	-
Alto	33	0,742 (0,079)	0,636 (0,088)	0,556 (0,094)	0,371 (0,098)	-	-
Por diagnóstico original	109			X² 6,159 (p global = 0,188)			
Queratopatía bullosa	35	0,964 (0,035)	0,890 (0,060)	0,703 (0,096)	-	-	-
Herpes	25	0,786 (0,085)	0,688 (0,099)	0,585 (0,107)	0,372 (0,109)	0,298 (0,110)	-
Distrofia / Degeneración	19	0,778 (0,098)	0,667 (0,111)	-	0,500 (0,118)	-	-
Trauma	12	0,857 (0,132)	0,714 (0,171)	-	-	-	-
Ectasias	18	0,944 (0,054)	0,822 (0,093)	-	-	-	-

La proporción acumulada que no presenta rechazo hasta un determinado periodo de tiempo se representa como estimación (error típico).

Tabla 111. Tasa de riesgo de rechazo en la muestra de queratoplastias totales.

Tasa de riesgo de rechazo en queratoplastias totales	HR	Sig	IC 95%
Técnica		X² 2,330 (p = 0,127)	
Queratoplastias penetrantes	1		
Otras queratoplastias	0,411	0,140	0,127 – 1,336
Grupo de riesgo		X² 8,930 (p global = 0,012)	
Bajo	1		
Medio	0,53	0,305	0,155 – 1,791
Alto	2,16	0,022	1,120 – 4,180
Diagnóstico original		X² 6,737 (p global = 0,150)	
Queratopatía bullosa	1		
Herpes	2,17	0,070	0,939 – 5,026
Distrofia / Degeneración	1,57	0,341	0,621 – 3,962
Trauma	1,28	0,711	0,346 – 4,740
Ectasias	0,638	0,456	0,196 – 2,079

HR: hazard ratio o tasa de riesgo; Sig: nivel de significación; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

3. FACTORES DE RIESGO DE RECHAZO EN QUERATOPLASTIAS PENETRANTES

Se realizó un análisis de la relación entre varios factores y la presencia de rechazo en el grupo de queratoplastias penetrantes, por su mayor tamaño muestral, siendo la

variable dependiente la presencia de un primer episodio de rechazo durante el seguimiento. Se encontró una relación de dependencia estadísticamente significativa en cuanto al diagnóstico original de la indicación de una queratoplastia penetrante, siendo el herpes la categoría diagnóstica con mayor porcentaje de rechazo, y la ectasia corneal y el grupo de traumatismos, las categorías con menor porcentaje de rechazo ($p = 0,034$, tabla 112). La causa por la que se había indicado un retrasplante en las queratoplastias no primarias no tuvo asociación significativa ($p = 0,257$), así como tampoco la causa de indicación de la queratoplastia actual ($p = 0,198$).

Tabla 112. Factores de riesgo de rechazo en queratoplastias penetrantes I: Indicaciones de queratoplastia.

Indicaciones	No rechazo	Rechazo
Diagnóstico actual	X² 8,590 ($p = 0,198$); N = 92	
Queratopatía bullosa	15 (62,5%)	9 (37,5%)
Herpes	3 (33,3%)	6 (66,7%)
Distrofia / degeneración corneal	4 (44,4%)	5 (55,6%)
Traumatismo / perforación / Sd. Lyell	6 (85,7%)	1 (14,3%)
Ectasia	12 (80%)	3 (20%)
Opacidades / Descompensación	4 (50%)	4 (50%)
Retrasplante	11 (55%)	9 (45%)
Diagnóstico original	X² 12,027 ($p = 0,034$); N = 92	
Queratopatía bullosa	16 (64%)	9 (36%)
Herpes	3 (23,1%)	10 (76,9%)
Distrofia / degeneración corneal	6 (46,2%)	7 (53,8%)
Traumatismo / perforación / Sd. Lyell	6 (66,7%)	3 (33,3%)
Ectasia	12 (80%)	3 (20%)
Opacidades / Descompensación	12 (70,6%)	5 (29,4%)
Causa de retrasplante	X² 2,720 ($p = 0,257$); N = 20	
Rechazo / descompensación	8 (61,5%)	5 (38,5%)
Otras causas	3 (60%)	2 (40%)
Traumatismo o perforación	0 (0%)	2 (100%)

Ni el grupo de edad como el grupo de riesgo tuvieron influencia en el rechazo en las queratoplastias penetrantes ($p = 0,326$ y $0,107$, respectivamente), aunque los ojos de alto riesgo tuvieron mayor porcentaje de rechazo (tabla 113). Sin embargo, en la muestra total, el grupo de alto riesgo sí tuvo mayor incidencia de rechazo de forma estadísticamente significativa, como se ha mencionado anteriormente.

Tampoco hubo diferencias por el número de trasplante, el cirujano, el diámetro, la agudeza visual preoperatoria, o el recuento endotelial durante el seguimiento. Ni el estado del cristalino al final del seguimiento, ni la localización de la lente intraocular, tuvieron influencia en la aparición de al menos un episodio de rechazo en queratoplastias penetrantes (tabla 113).

Tabla 113. Factores de riesgo de rechazo en queratoplastias penetrantes II: Características.

Características	No rechazo	Rechazo
Grupo de edad	3,461 ($p = 0,326$); N = 91	
0-45 años	17 (58,6%)	12 (41,4%)
46-65 años	17 (70,8%)	7 (29,2%)
66-79 años	12 (46,2%)	14 (53,8%)
≥ 80 años	8 (66,7%)	4 (33,3%)
Grupo de riesgo	X² 4,476 ($p = 0,107$); N = 92	
Bajo	29 (63%)	17 (37%)
Medio	11 (78,6%)	3 (21,4%)
Alto	15 (46,9%)	17 (53,1%)
Número de trasplante	X² 0,243 ($p = 0,622$); N = 92	
1	44 (61,1%)	28 (38,9%)
> 1	11 (55%)	9 (45%)
Cirujano	X² 0,367 ($p = 0,545$); N = 90	
Adjunto	48 (60%)	32 (40%)
Residente	5 (50%)	5 (50%)
Diámetro injerto	X² 1,313 ($p = 0,252$); N = 81	
≤ 8 mm	41 (59,4%)	28 (40,6%)
> 8 mm	5 (41,7%)	7 (58,3%)
Agudeza visual inicial	X² 1,284 ($p = 0,733$); N = 83	
< 0,1	39 (62,9%)	23 (37,1%)
0,1 a 0,3	9 (56,2%)	7 (43,8%)
0,4 a 0,6	1 (33,3%)	2 (66,7%)
≥ 0,7	1 (50%)	1 (50%)
Recuento endotelial durante el primer año	X² 0,125 ($p = 0,724$); N = 34	
< 1000 células	0 (0%)	0 (0%)
1000-2000 células	6 (46,2%)	7 (53,8%)
> 2000 células	11 (52,4%)	10 (47,6%)
Recuento endotelial a partir del primer año	X² 2,548 ($p = 0,280$); N = 33	
< 1000 células	3 (75%)	1 (25%)
1000-2000 células	12 (60%)	8 (40%)
> 2000 células	3 (33,3%)	6 (66,7%)
Recuento endotelial final	X² 0,627 ($p = 0,731$); N = 34	
< 1000 células	3 (75%)	1 (25%)
1000-2000 células	14 (58,3%)	10 (41,7%)
> 2000 células	3 (50%)	3 (50%)
Estado cristalino	X² 5,185 ($p = 0,159$); N = 79	
Cristalino	6 (42,9%)	8 (57,1%)
LIO cámara posterior	30 (53,6%)	26 (46,4%)
LIO cámara anterior	6 (85,7%)	1 (14,3%)
Afaquia	2 (100%)	0 (0%)
Pseudofaquia final	X² 1,137 ($p = 0,286$); N = 79	
Ojos pseudofáquicos o afáquicos	38 (58,5%)	27 (41,5%)
Ojos fáquicos	6 (42,9%)	8 (57,1%)

mm: milímetros; LIO: lente intraocular.

La presencia de complicaciones intra y postquirúrgicas, tanto precoces como tardías, no demostraron relación significativa con la presencia de rechazo dentro del grupo de queratoplastias penetrantes, con excepción de las complicaciones por microorganismos, donde todos los ojos que las presentaron tuvieron rechazo ($p = 0,009$)

(tabla 114). Tampoco en el análisis de cada tipo de complicación se encontraron diferencias.

Tabla 114. Factores de riesgo de rechazo en queratoplastias penetrantes III: Complicaciones.

Complicaciones	No rechazo	Rechazo
Complicaciones intraquirúrgicas	X² 1,375 (p = 0,503); N = 92	
No	53 (58,9%)	37 (41,1%)
Sí	1 (100%)	0 (0%)
Complicaciones precoces superficie	X² 0,550 (p = 0,458); N = 92	
No	34 (63%)	20 (37%)
Sí	21 (55,3%)	17 (44,7%)
Complicaciones precoces suturas	X² 0,620 (p = 0,431); N = 92	
No	44 (62%)	27 (38%)
Sí	11 (52,4%)	10 (47,6%)
Vascularización global injerto	X² 0,077 (p = 0,781); N = 92	
No	48 (59,3%)	33 (40,7%)
Sí	7 (63,6%)	4 (36,4%)
Complicaciones tardías superficie	X² 0,079 (p = 0,779); N = 92	
No	43 (60,6%)	28 (39,4%)
Sí	12 (57,1%)	9 (42,9%)
Complicaciones infecciosas	X² 13,443 (p = 0,009); N = 92	
No	55 (83%)	28 (17%)
Sí *Incluyendo reactivación herpética	0 (0%)	9 (100%)
Complicaciones retinianas	X² 0,289 (p = 0,591); N = 92	
No	42 (58,3%)	30 (41,7%)
Sí	13 (65%)	7 (35%)
Glaucoma	X² 0,217 (p = 0,641); N = 92	
No	30 (57,7%)	22 (42,3%)
Sí	25 (62,5%)	15 (37,5%)
Glaucoma previo	X² 2,461 (p = 0,117); N = 92	
No	40 (55,6%)	32 (44,4%)
Sí	15 (75%)	5 (25%)

Tanto el tiempo en el que se produjo la retirada de la sutura, como de la suspensión del tratamiento corticoideo tópico, en los casos en los que se retiró durante el seguimiento, no tuvieron influencia en la aparición del rechazo (tabla 115).

Tabla 115. Factores de riesgo de rechazo en queratoplastias penetrantes IV: Retirada de la sutura y del tratamiento corticoideo tópico.

	N	Media	DE	Mediana	X ²	p
Retirada sutura (meses)	60			17	3,128	0,077
No rechazo	32	20,09	11,35			
Rechazo	28	21,61	8,73		1,861	0,173
Retirada corticoide (meses)	52			17,50	0,702	0,402
No rechazo	29	32,66	31,28			
Rechazo	23	36,00	28,77		0,045	0,832

DE: desviación estándar.

Respecto al tratamiento postoperatorio, la frecuencia de corticoides tópicos presentó una influencia en la aparición del rechazo significativa a los 2 años del seguimiento, paradójicamente con menor porcentaje de rechazo en los ojos sin tratamiento corticoideo frente a tratamiento ($p = 0,029$). Para el resto de tiempos de seguimiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (tabla 116).

Tampoco hubo diferencias en el rechazo en ojos tratados con corticoides tópicos solos o en los que se añadió ciclosporina al tratamiento ($p = 0,342$), ni según el tipo de tratamiento sistémico pautado ($p = 0,211$) (tabla 117).

Tabla 116. Factores de riesgo de rechazo en queratoplastias penetrantes V: Frecuencia del tratamiento corticoideo tópico.

Frecuencia tratamiento corticoideo tópico	No rechazo	Rechazo
1 año	X² 1,184 ($p = 0,553$); N = 72	
No tratamiento	5 (55,6%)	4 (44,4%)
< 24 horas	8 (42,1%)	11 (57,9%)
≥ 24 horas	25 (56,8%)	19 (43,2%)
2 años	X² 7,086 ($p = 0,029$); N = 61	
No tratamiento	15 (75%)	5 (25%)
< 24 horas	6 (42,9%)	8 (57,1%)
≥ 24 horas	10 (37%)	17 (63%)
3 años	X² 3,476 ($p = 0,176$); N = 50	
No tratamiento	17 (70,8%)	7 (29,2%)
< 24 horas	3 (37,5%)	5 (62,5%)
≥ 24 horas	9 (50%)	9 (50%)
4 años	X² 3,947 ($p = 0,139$); N = 46	
No tratamiento	16 (72,7%)	6 (27,3%)
< 24 horas	3 (60%)	2 (40%)
≥ 24 horas	8 (42,1%)	11 (57,9%)
5 años	X² 2,675 ($p = 0,262$); N = 43	
No tratamiento	16 (69,6%)	7 (30,4%)
< 24 horas	1 (50%)	1 (50%)
≥ 24 horas	8 (44,4%)	10 (55,6%)

Tabla 117. Factores de riesgo de rechazo en queratoplastias penetrantes VI: Tratamiento postoperatorio.

Tratamiento postoperatorio	No rechazo	Rechazo
Tratamiento tópico	X² 0,903 ($p = 0,342$); N = 92	
Corticoides	52 (61,2%)	33 (38,8%)
Corticoides y ciclosporina	3 (42,9%)	4 (57,1%)
Tratamiento sistémico	X² 4,517 ($p = 0,211$); N = 77	
Ninguno	0 (0%)	1 (100%)
Corticoides	38 (61,3%)	24 (38,7%)
Corticoides + inmunosupresores	10 (76,9%)	3 (23,1%)
Megadosis corticoides intravenosos	0 (0%)	1 (100%)

Discusión

1. INDICACIONES DE QUERATOPLASTIA

Las indicaciones de queratoplastia en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid durante los años 2006 y 2007 fueron consistentes con los resultados de otros estudios de seguimiento a largo plazo de Europa y América, teniendo en cuenta que la mayoría de series previas al inicio del siglo XXI o a comienzos del mismo son estudios únicamente de queratoplastias penetrantes. Las tres indicaciones más importantes de realización de una queratoplastia en este hospital, durante dicho período de tiempo, fueron la queratopatía bullosa, los retrasplantes y el queratocono. En muchos estudios occidentales se presentan las mismas indicaciones principales, con variaciones en el orden, posiblemente debidas a la localización geográfica y población estudiada (según el origen de la muestra, bien estudios en bancos de ojos o en centros hospitalarios concretos), las técnicas de queratoplastia analizadas, así como al período de tiempo de estudio. En los estudios a largo plazo, especialmente aquellos a más de 10 años, se pone de manifiesto el cambio en las indicaciones y en su orden de frecuencia^{101,107,110-112}.

La causa más frecuente de indicación de queratoplastia en la muestra fue la **queratopatía bullosa afáquica y/o pseudofáquica**, suponiendo un 25,4% de los casos de la muestra total y un 25,8% de las queratoplastias penetrantes, siendo en todos los casos un trasplante primario (30,9% de los trasplantes primarios totales y 32,9% de las queratoplastias penetrantes primarias).

Las frecuencias de queratopatía bullosa publicadas en la literatura son variables, tal y como se ha mencionado, probablemente por efecto de las técnicas incluidas y la localización de los estudios, pero permanece como la causa más frecuente de indicación

de queratoplastia en numerosos países occidentales. En cambio, en algunos países orientales la frecuencia es menor, quizás por un menor número de cirugías de catarata y de distrofias endoteliales predisponentes. Entre las frecuencias de los diferentes estudios, encontramos un 6,9-8,5% en el norte de China^{114,116} (queratoplastias penetrantes; se engloban dentro del término de queratopatía bullosa además de los casos tras cirugía de catarata, aquellos tras cirugía de glaucoma y cirugía combinada de glaucoma con catarata o vitrectomía del segmento anterior), 9% en Nepal⁹⁴ (todas las técnicas) y Etiopía¹²⁰ (penetrantes), 13% en Alemania¹⁰² (todas las técnicas), 13,5% en el norte de la India¹¹³ (penetrantes), 13,9% en Nueva Zelanda¹⁰⁷, 15,1% en Reino Unido (todas las técnicas), 15,3-18,2% en Irán^{118,119} (penetrantes-todas las técnicas, respectivamente), 16,3% en Italia¹⁰⁶ (todas las técnicas), 17,4% en British Columbia, Canadá¹¹² (todas las técnicas), 17,6% en Taiwan⁹⁹ (penetrantes), 22,4% en el sur de la India¹⁰⁰ (penetrantes), 25,4% en Corea del Sur⁹³ (penetrantes), 26% en Australia¹⁰⁸ (penetrantes), 30,1% en Ontario, Canadá^{110,111} (todas las técnicas), 30,6-30,9% en Inglaterra^{104,105} (penetrantes), 38% en Australia¹²⁴ (penetrantes, 32% QBP y 6% QBA), y alrededor del 40% en Estados Unidos^{96,97} (queratoplastias penetrantes). Para el mismo período de tiempo 2006-2007, la frecuencia de edema corneal tras cirugía de cataratas como indicación de queratoplastia penetrante, según los datos del banco de ojos de Estados Unidos, fue del 13,4%⁹⁵. Sin embargo, en China la frecuencia de queratopatía bullosa en penetrantes (incluyendo casos tras cirugía de catarata, glaucoma y combinada) fue del 6,8% entre junio de 2006 y mayo de 2007¹¹⁶. En Irán, la frecuencia de queratoplastia, para todas las técnicas, por queratopatía bullosa pseudofáquica y afáquica en el 2006 y 2007, fue del 13,9 y del 14,3%, respectivamente¹¹⁹.

La tendencia observada en la mayoría de los estudios ha sido una disminución en el tiempo, en muchos casos significativa, de las indicaciones de queratoplastia por

queratopatía bullosa^{95-99,107,110-112,114}, especialmente en las series más antiguas desde finales de la década de los 80 hasta mediados de los 90 del siglo XX, debido a la disminución de las complicaciones de la cirugía de cataratas con la facoemulsificación, uso de viscoelásticos, nuevos materiales de lentes intraoculares, y una menor implantación de las mismas en cámara anterior. Según los datos del banco de ojos de Nueva Zelanda, la frecuencia de queratopatía bullosa como indicación de queratoplastia descendió del 17,3% en 1990-1999 al 13,9% en 2000-2009¹⁰⁷. A lo largo de 10 años (2005-2014), el informe del banco de ojos de Estados Unidos resalta la disminución significativa del edema tras cirugía de cataratas desde ser la principal causa de queratoplastia penetrante en 2005 con un 20% de casos de queratopatía bullosa pseudofáquica, hasta un 9% en 2014, pasando a ser la tercera causa ($p < 0,001$)⁹⁵. De igual forma sucede en Canadá (British Columbia), donde la queratopatía bullosa pseudofáquica/afáquica pasó de ser la primera causa de trasplante corneal en el año 2002, a la tercera causa en el 2011 ($p < 0,0001$)¹¹².

En algunos estudios, se divide la frecuencia de queratopatía bullosa entre casos pseudofáquicos y afáquicos^{95-97,100,102,104-107,110,111,118,124}, mientras que en otros se combinan en una única entidad, como en esta tesis^{98,99,112,114,116}, lo cual puede producir variaciones en las frecuencias obtenidas, al igual que el período de tiempo. Es el caso del Hospital Oftalmológico Wills, en Londres (Inglaterra), donde la frecuencia de queratopatía bullosa pseudofáquica aumentó significativamente en el tiempo (22,9% en el período 1983-1988, 26% en 1989-1995, y 27,2% en 1996-2000, $p = 0,002$), mientras que la frecuencia de queratopatía bullosa afáquica disminuyó (14,4% en 1983-1988, 7,8% en 1989-1995, y 3,7% en 1996-2000, $p = 0,001$)¹⁰⁴, aunque se trata de un estudio anterior al siglo XXI. En el siguiente período de tiempo estudiado en el mismo hospital (2001-2005), nuevamente la frecuencia de queratopatía bullosa pseudofáquica se incrementó

significativamente a un 28,4% ($p = 0,027$), y la afáquica disminuyó a un 2,2% ($p < 0,001$)¹⁰⁵. Otro estudio más reciente realizado en el Reino Unido muestra un porcentaje estable, alrededor del 14%, en la queratopatía bullosa pseudofáquica, entre 1999 y 2009, y un descenso de la afáquica del 3,1% en 1999-2000 al 1,1% en 2008-2009¹⁰³. En Italia se duplicó el número de cirugías por queratopatía bullosa pseudofáquica a partir de 2006, aunque no significativamente ($p = 0,0653$)¹⁰⁶. Otra excepción es el caso de Irán, donde se observó un incremento significativo de la frecuencia de queratopatía bullosa entre 2006 y 2013 ($p = 0,001$)¹¹⁸. En un estudio más antiguo del mismo autor, se constató una disminución de la queratopatía bullosa afáquica y un aumento de la pseudofáquica entre 1994 y 2004 ($p < 0,001$ para ambas), lo cual lo atribuye al uso de lentes intraoculares en la cirugía de catarata desde la década de 1990¹¹⁷. En la mayoría de los estudios es más frecuente la queratopatía bullosa pseudofáquica que la afáquica, con excepción de la serie de Sony en la India, donde fue ligeramente superior (7,27% y 6,18%, respectivamente)¹¹³.

En el segundo lugar de indicaciones de queratoplastia en la muestra se encuentran las **reintervenciones** por cualquier motivo (17,8% de la muestra total y 21,5% de las queratoplastias penetrantes), también con porcentajes variables en otras series: 4,5-6,7% en el norte de China^{114,116} (para el período 2006-2007 es del 8,2%), 6% en Etiopía¹²⁰, 6,9% en Irán¹¹⁹, 8,9% en Estados Unidos^{96,97}, 11,2% en Nepal⁹⁴, 11,5% en el norte de la India¹¹³, 16% en Reino Unido¹⁰³, alrededor de 17% en British Columbia (Canadá)¹¹², sur de la India¹⁰⁰, Italia¹⁰⁶, y Nueva Zelanda¹⁰⁷, 17-19% en Australia^{108,124}, 18,1-22% en Inglaterra^{104,105}, 21% en Taiwan⁹⁹, y 21,5% en Ontario (Canadá)^{110,111}. La frecuencia en la serie de queratoplastias penetrantes del hospital Wills de Londres para el período 2001-2005 (22%), es similar a la encontrada en esta tesis (21,5%)¹⁰⁵.

En la mayoría de los estudios americanos y canadienses los retrasplantes han ido aumentando en frecuencia como causa de indicación de queratoplastia, hasta ir ocupando el primer puesto en muchas de las series publicadas a partir del 2000. En una serie publicada por la Universidad de Duke (Estados Unidos), el porcentaje de reintervención de las queratoplastias penetrantes aumenta desde el 10,8% en el período 1980-1981, al 19% en 1990-1991, y al 27% en 2000-2001⁹⁸. Según el registro del banco de ojos de Nueva Zelanda a lo largo de 25 años, el porcentaje de retrasplantes aumenta del 4,9% en 1991-1995, 11,6% en 1996-2000, 18,6% en 2001-2005, 18,9% en 2006-2010, y 23,1% en 2011-2015¹⁰¹. El porcentaje de reintervenciones neozelandesas en los años 2001-2005 y 2006-2010 es similar al encontrado en esta tesis durante 2006-2007. También en Ontario, Canadá, se produce un incremento significativo del número de retrasplantes desde 2000 hasta 2009 ($B = 0,872$, $p = 0,039$, $R^2 = 0,479$), hasta situarse como la primera causa de trasplante corneal al final del período, en el año 2009^{110,111}. En Europa, la serie italiana muestra un incremento significativo de los retrasplantes, de un tercio, entre 2005 y 2008 ($p = 0,0137$)¹⁰⁶, y en Reino Unido se incrementó el número anual de reintervenciones desde 249 (11,9%) en 1999-2000 a 401 (16%) en 2008-2009 ($p < 0,001$)¹⁰³. Esta tendencia al alza de la frecuencia de retrasplantes se ha ido observando en Inglaterra, en el Hospital Oftalmológico Wills, desde la década de los 80, donde ha ido aumentando significativamente desde un 10,1% en 1983-1988, a un 17,8% en 1989-1995, y a un 18,1% en 1996-2000 ($p = 0,0001$)¹⁰⁴. Posteriormente en el período 2001-2005, la frecuencia de retrasplantes se incrementó al 22% ($p < 0,0001$)¹⁰⁵. En el registro de trasplantes corneales holandés, se muestra un incremento significativo de los retrasplantes desde 2007 a 2014 ($p = 0,002$), atribuido a un aumento significativo de los retrasplantes endoteliales ($p < 0,001$), pero sin cambios previamente entre 1994 y 2006 ($p = 0,382$)¹⁴².

Los diagnósticos iniciales de las queratoplastias fallidas más frecuentes fueron la queratopatía bullosa en países occidentales (Inglaterra^{104,105} y Canadá¹¹²) y la queratitis infecciosa en países orientales (Taiwan⁹⁹ y China, donde supuso un 38,9% de los retrasplantes¹¹⁶). Sin embargo, en la muestra del Hospital Clínico San Carlos, la patología original más frecuente en casos de reintervenciones fueron casos de descompensación corneal (secundaria a glaucoma o uveítis).

Respecto a las causas de reintervención, la primera causa en la muestra del Hospital Clínico fue el fracaso endotelial de la queratoplastia previa por causas diferentes al rechazo (28,5% de las queratoplastias totales y 30% de las penetrantes), seguido de la descompensación secundaria a hipertensión intraocular o inflamación (19% de las totales y 20% de las penetrantes). En Estados Unidos, el fracaso endotelial no inmune también fue la primera causa de fracaso, en un 29% (sobre todo en casos de queratopatía bullosa afáquica sin implante secundario de LIO), seguido del rechazo inmune⁹⁷, al igual que en Reino Unido¹⁰³ y Holanda (50% tras queratoplastia endotelial fracasada y 65% tras QPP fracasada, $p = 0,014$)¹⁴². También fue más frecuente el fracaso del injerto sin rechazo en Irán¹¹⁸ y Nueva Zelanda¹⁰⁷ (8,1%). El rechazo inmune también supone un alto porcentaje de retrasplante en varias series publicadas. En China llega a alcanzar un 61% en queratoplastias penetrantes¹¹⁴ y en Estados Unidos un 27%, suponiendo la segunda causa de fracaso, especialmente en casos de etiología herpética, donde el 80% de los fracasos fueron por rechazo endotelial⁹⁷. En países como Taiwan, con alta incidencia de cicatrización corneal y leucomas secundarios a queratitis infecciosa, el riesgo de rechazo puede ser en parte debido al mayor tamaño de los injertos⁹⁹. En otros estudios no especifica la causa, como por ejemplo en Nepal, donde el 72% de las reintervenciones fueron por fracaso endotelial de varias causas⁹⁴. En Holanda, el rechazo irreversible fue la segunda y tercera causa de retrasplante (20% tras QPP y 17% tras queratoplastias

endoteliales, $p = 0,542$). La segunda causa de reintervención tras queratoplastia endotelial fue el fracaso primario del injerto (25%)¹⁴². En esta tesis todas las queratoplastias lamelares de la muestra fueron primarias, pero el fracaso primario en el postoperatorio inmediato fue el motivo de una reintervención precoz. En los resultados obtenidos en esta tesis, el porcentaje de rechazo como motivo de indicación de una nueva queratoplastia fue inferior, en un 14,3% de las queratoplastias totales, siendo todas penetrantes (15% de las penetrantes). Sin embargo, este porcentaje aumenta al 37,9% en las reintervenciones de los ojos de la muestra inicial que se produjeron durante el seguimiento.

La tercera causa de indicación de queratoplastia en el Hospital Clínico fue la **ectasia corneal**, en casi todos los casos por queratocono avanzado, a excepción de una ectasia post cirugía refractiva láser de miopía magna (15,3% de la muestra total y 16,1% de las penetrantes). También todos los casos fueron primarios, representando la segunda causa de indicación de trasplantes primarios, 18,6% de las queratoplastias totales primarias y 20,6% de las penetrantes primarias. En la mayoría de los estudios, las ectasias corneales también ocupan el tercer o cuarto lugar, aunque los porcentajes son variables, desde un 5,8% en Corea del Sur⁹³, 7% en Nepal⁹⁴ (ocupando el quinto lugar, aunque en niños menores de 14 años se sitúa entre las principales causas), un 10,8-13,8% en Ontario (Canadá)^{110,111}, 11,2-11,4% en el medio-oeste de Estados Unidos^{96,97}, 11,2-12,9% en el norte de China^{114,116} (17,1% para el período 2006-2007), 14% en Etiopía¹²⁰, 15,4-16% en Inglaterra^{104,105}, 15,5% en British Columbia (Canadá)¹¹², 19%-32% en Australia^{108,124}, y 25% en Reino Unido. En la serie del Instituto Oftalmológico Wills, la frecuencia de queratocono como indicación de queratoplastia penetrante, se incrementó ligeramente desde 1996-2000 (15,4%) a 2001-2005 (16%), pero no significativamente ($p = 0,20$)¹⁰⁵. El porcentaje de queratoplastias realizadas por queratocono fue similar al de la muestra

de esta tesis. Por otro lado, se han encontrado porcentajes superiores en series donde el queratocono fue la primera causa de queratoplastia: 34,5-45,3% en Irán^{118,119} (siendo en el 2006 y 2007 un 47,7 y 46,4%, respectivamente), 41,1% en Nueva Zelanda¹⁰⁷ (existencia de una alta prevalencia de queratocono en la población maorí y polinesia) y 41,3% en Italia¹⁰⁶.

La **distrofia endotelial de Fuchs** aparece en los estudios norteamericanos dentro de las principales causas de queratoplastia, con un 22,7-23,8% en Estados Unidos⁹⁶⁻⁹⁸, siendo la segunda causa de indicación de queratoplastia penetrante, un 18,9% en British Columbia (Canadá)¹¹², donde fue más frecuente que la queratopatía bullosa en el período 2002-2011, y un 16,6-24,3% en Ontario (Canadá)^{110,111}. Su frecuencia se ha incrementado significativamente a lo largo de los diferentes períodos de tiempo, según estudios a largo plazo (20 años) en Estados Unidos⁹⁸ y en Canadá (2000-2009, $B = 1,038$, $p = 0,003$, $R^2 = 0,748$ ¹¹⁰, 2006-2012, $B = 27$, $p = 0,0008$, $R^2 = 0,9553$ ¹¹¹), especialmente en las series más recientes. En Estados Unidos supuso la primera causa de indicación de cualquier técnica de queratoplastia en el año 2014 (22%), superando a la queratopatía bullosa pseudofáquica (12%)⁹⁵, y en Canadá, fue la primera causa en el año 2011 en British Columbia (pasando de ser la tercera causa con casi un 15% en 2002-2006, a la primera con un 22,7% en 2007-2011, y globalmente la primera causa en el período de 10 años con un 18,9%)¹¹², y en el 2012 en Ontario (pasando de un 16,6% en 2000-2009 a un 24,4% en 2009-2012)¹¹¹.

En esta tesis no se especificó como una entidad aparte para el análisis, pero se pudo extrapolar del porcentaje global de las distrofias corneales (que fue un 11,7% de las queratoplastias totales y un 10,8% de las penetrantes), suponiendo el Fuchs un 7,6% de las indicaciones en la muestra total y un 8,6% en las penetrantes. La presencia de distrofia

de Fuchs en la muestra fue aún mayor, apareciendo en el 21,5% de los ojos intervenidos por primera vez, ya que varios ojos con queratopatía bullosa tenían descrita una distrofia de Fuchs previa la cirugía de catarata, o en el ojo contralateral. Probablemente la incidencia fuese aún mayor, por no estar contabilizados los casos de Fuchs en las reintervenciones.

La incidencia de distrofia endotelial de Fuchs como causa de queratoplastia encontrada en la base de datos del banco de ojos de Nueva Zelanda para el período 2000-2009 fue similar a la muestra del hospital Clínico San Carlos, con un 8,2% de los casos (siendo un 10,7% las distrofias corneales totales). En Australia, la distrofia de Fuchs fue el motivo de indicación de queratoplastia penetrante en un 6,1% de los casos, y menos del 1% de las queratoplastias lamelares¹⁰⁸. La frecuencia de distrofia de Fuchs se duplicó respecto al período 1990-1999, donde supuso un 4% de los casos. En Reino Unido, la tendencia ha mostrado un incremento del Fuchs como causa de indicación de queratoplastia desde 1999 a 2009, del 17,3% de queratoplastias anuales en 1999-2000, al 22,3% en 2008-2009¹⁰³. Por otro lado, anteriormente al inicio del siglo XXI, en Inglaterra no hubo cambios significativos en la frecuencia de distrofia de Fuchs (cambios desde el año 1983 al 2000, $p = 0,366$)¹⁰⁴, e incluso disminuyó a comienzos de la década de los 2000 (desde 15,2% en 1996-2000 a 10,8% en 2001-2005, $p < 0,0001$)¹⁰⁵. En Asia, las distrofias fueron menos frecuentes que en América, y supusieron el 5,4-8,4% de las queratoplastias penetrantes, siendo la distrofia de Fuchs el 1,2-4,5%^{99,100,118,119}. En algunos estudios, el porcentaje de distrofias fue aún más bajo (3,9%), agrupando distrofias y degeneraciones corneales¹¹⁴. En Irán, la distrofia corneal macular fue la distrofia más frecuente como causa de indicación de queratoplastia, seguida del Fuchs, aunque el porcentaje de las distrofias fue bajo (5,4%-6,5%)^{118,119}. En el sur de la India, las distrofias más frecuentes fueron también la macular (26,7% de las distrofias, 2,2% del

total de QPP), y la distrofia endotelial hereditaria congénita (24,2% y 2%, respectivamente), siendo el Fuchs mucho menos frecuente (13,9% y 1,2%, respectivamente)¹⁰⁰. En Corea del Sur, las distrofias mayoritarias fueron estromales, y supusieron un 2,9% de las queratoplastias penetrantes primarias⁹³.

El porcentaje de casos por virus **herpes** en el Hospital Clínico San Carlos fue del 8,5%, en general superior al encontrado en la literatura con excepción de un estudio en Melbourne, Australia (13%)¹²⁴, y en China, donde supuso la segunda causa de queratoplastia por detrás de las queratitis infecciosas (17,6-19,1%)^{114,116}. Para el período junio 2006 - mayo 2007, la frecuencia de queratitis herpética en el norte de China fue del 13,7%¹¹⁶. En otro estudio en la zona este de China, clasifican un 19,2% de leucomas postvirales¹¹⁷. Algunos estudios, engloban los casos de etiología microbiana, incluyendo queratitis bacteriana, fúngica y viral, y en otros no se hace referencia explícita a un origen herpético. En Reino Unido, el número de queratoplastias anuales por infección viral disminuyó significativamente de un 5,2% en 1999-2000 a un 3,3% en 2008-2009 ($p = 0,002$)¹⁰³, probablemente por mejoras en el tratamiento con fármacos antivirales, especialmente para herpes simple. En el Hospital Oftalmológico Wills (Londres, Inglaterra) se produjo una disminución significativa en la frecuencia de queratitis herpética (herpes simple y zoster) desde un 4,4% en el período 1983-1988, a un 3,6% en 1989-1995, y a un 0,6% en 1996-2000 ($p = 0,0001$)¹⁰⁴. Posteriormente aumentó al 2,7% en 2001-2005, sin cambios significativos respecto a los anteriores períodos de tiempo¹⁰⁵. En Australia, un 4% de las queratoplastias penetrantes realizadas entre 1985 y 2006 fueron por herpes, incluyendo leucomas, queratitis herpética activa, y perforaciones¹⁰⁸.

En Asia y países en vías de desarrollo, fueron más frecuentes las indicaciones por **leucomas y cicatrización corneal** (15,9% en el norte de China¹¹⁴, 15,2-18,7% en Irán^{118,119}, 26,8% en Nepal⁹⁴, 27,9% en Taiwan⁹⁹, 28,1-38% en India^{100,113}, 44% en Etiopía¹²⁰, 50% en Corea del Sur⁹³, 55,9% en el este de China¹¹⁷) y **queratitis infecciosa**, especialmente fúngica (17,9% en Taiwan⁹⁹, 28,4% en India¹¹³, 31,8-37,1% en el norte de China^{114,116}, 40,9% en Nepal⁹⁴), y la frecuencia de queratopatía bullosa y queratocono es menor (17,6% y 2,5% en Taiwan⁹⁹, 6,9-8,5% y 11,2-12,9% en el norte de China^{114,116}, 9 y 7% en Nepal⁹⁴, respectivamente). Resulta difícil estimar las frecuencias reales de estas etiologías, ya que un gran porcentaje de las opacidades corneales en estos países se debe a queratitis infecciosa pasada, alcanzando por ejemplo un 44% en Etiopía¹²⁰ (leucoma postinfeccioso o tracoma), y un 49,7% y 50,5% de los casos de leucomas en Nepal⁹⁴ y del sur de la India¹⁰⁰, respectivamente. En otros países como Irán, agrupan todas las etiologías que producen opacidad o cicatriz corneal, incluyendo infecciones, aunque en la mayoría de los casos la causa no estaba identificada (95,8%)¹¹⁸. En el sur de la India, la categoría de cicatrización corneal incluyó tanto leucomas postinfecciosos (50,5%), como tras trauma (21%), causticaciones (1,6%), tracoma (1,3%) y por causa desconocida (25,6%)¹⁰⁰. En el este de China incluyeron leucomas postvirales y causticaciones¹¹⁷. Por otro lado, en otros estudios en Canadá¹¹⁰⁻¹¹² y norte de China^{114,116}, se englobaron bajo la categoría de queratitis infecciosa o viral, tanto aquellos casos activos como los leucomas postinfecciosos, por lo que muchas veces ambas categorías etiológicas se superponen.

En países occidentales, el número de queratoplastias por queratitis infecciosa bacteriana, probablemente asociada al uso de lentes de contacto, tuvo un discreto aumento no significativo en el estudio realizado en Reino Unido, donde pasó de un 2,2% en 1999-2000 a un 2,9% en 2008-2009 ($p = 0,16$)¹⁰³. En las series del hospital oftalmológico Wills en Inglaterra, la frecuencia de queratitis infecciosa como indicación de QPP fue baja, y

se mantuvo estable desde 1996 a 2005 (0,6%)^{104,105}. Los casos de cicatrices corneales y opacidades en Australia representaron un 3% de las QPP, y las úlceras corneales (no herpéticas), un 2%. Sin embargo, en las queratoplastias lamelares, las opacidades corneales (cicatrices, quemaduras, degeneraciones corneales) alcanzaron un 10%, y las úlceras un 14%¹⁰⁸.

En esta tesis las indicaciones por estas etiologías fueron poco frecuentes, y en algunos casos difíciles de estimar. En el 5,1% del total de queratoplastias, la indicación de trasplante fue un leucoma corneal, en cinco queratoplastias penetrantes primarias, y un caso de reintervención, también penetrante. En algunos ojos no estaba especificada la causa del leucoma, y en los casos con etiología conocida, ésta fue variable; úlcera trófica sobre leucoma tras traumatismo con rama de olivo, leucoma secundario a glaucoma congénito, leucoma tras úlceras en la infancia, y leucomas e irregularidades secundarias a cirugía refractiva (LASEK + PRK con mitomicina C). No hubo casos por queratitis infecciosa activa. Si se añaden los dos ojos con infiltrados postconjuntivitis adenovírica (1,7%), el porcentaje de casos con cicatriz/opacidad corneal total en la muestra (6,8%), fue similar a los porcentajes de algunas series europeas (Alemania 6%)¹⁰² y neozelandesas (6,5%)¹⁰⁷ agrupando leucomas y queratitis infecciosa.

Los casos de queratoplastia por **perforación** corneal en la muestra (6,2%) se realizaron en un paciente con artritis reumatoide, un leucoma postherpético perforado, una causticación aguda por sosa cáustica, y tres descematoceles perforados, uno de ellos tras úlceras recurrentes y otro tras una causticación antigua.

Tabla 118. Indicaciones de queratoplastia en los diferentes estudios I. Europa y Oceanía.

	QB	Retrasplante	Ectasia	Fuchs / distrofias totales	Cicatriz corneal	Queratitis infecciosa	Viral Herpes
Estudio	% de casos por indicación						
Europa							
España. Hospital Clínico San Carlos. Madrid 2006-2007	25,4	17,8	15,3	7,6 /11,7	6,8	0	8,5
Italia Frigo <i>et al.</i> 2002-2008	16,3	17,4	41,3	7,2	6	2	2,9
Inglaterra Cosar <i>et al.</i> 1996-2000	30,9 3,7 QBA 27,2 QBP	18,1	15,4	15,2/16,5	7,8	0,6	0,6
Inglaterra Ghosheh <i>et al.</i> 2001-2005	30,6 2,2 QBA 28,4 QBP	22	16	10,8/11,8	4,5	0,6	2,7
Reino Unido Keenan <i>et al.</i> 1999-2009 Periodo 2008-2009	15,1 1,1 QBA 14 QBP	16	25	22,3	6	4,3 2,9 bacteriana	3,3
Alemania Flockerzi <i>et al.</i> 2001-2016 Año 2016	13 QBP	11	8	46	6	-	-
Oceanía							
Nueva Zelanda Cunningham <i>et al.</i> 2000-2009	13,9	17	41,1	8,2/10,7	3,7	2,8	3,6
Australia Perera <i>et al.</i> 1991-2006	38 6 QBA 32 QBP	17	19	- /17	6	6	13
Australia Williams <i>et al.</i> 1985-2006	26 QPP 1 QL	19 QPP 13 QL	32 QPP 12 QL	6,1/7 QPP 0,3/1 QL	3 QPP 10 QL	2* QPP 14* QL	4* QPP
Nueva Zelanda Kim <i>et al.</i> 1991-2015 Periodo 2006-2010	12,5	18,9	40,3	11,3/13,1	3,8	4,6	-

QB: queratopatía bullosa; QBP: queratopatía bullosa pseudofáquica; QBA: queratopatía bullosa afáquica; QPP: queratoplastia penetrante; QL: queratoplastia lamelar.

* Incluye queratitis activa y leucoma residual postinfeccioso.

Tabla 119. Indicaciones de queratoplastia en los diferentes estudios II. Norteamérica.

	QB	Retrasplante	Ectasia	Fuchs / distrofias totales	Cicatriz corneal	Queratitis infecciosa no viral	Herpes
Estudio	% de casos por indicación						
Norteamérica							
Canadá British Columbia Tan <i>et al.</i> 2002-2011	17,4	17,1	15,5	18,9/20,3	3,5	4,8*	2,9*
Canadá Ontario Boimer <i>et al.</i> 2000-2009	30,1 1,8 QBA 28,3 QBP	21,5	13,8	16,6/17,8	4,8	3,3*	4,4*
Canadá Ontario Zhang <i>et al.</i> 2009-2012	23,2 1,6 QBA 21,6 QBP	20,4	10,8	24,3/26,1	3,5	2,3*	3,4*
Estados Unidos Dobbins <i>et al.</i> 1982-1996	39 7,5 QBA 31,5 QBP	8,9	11,4	23,2	11,2	-	-
Estados Unidos Thompson <i>et al.</i> 1982-1996	40,1	8,8	11,2	22,7	8,4	2,4	1,9
Estados Unidos Kang <i>et al.</i> 1980-2001 Periodo 2000-2001	16,7	27	11,8	23,8	10,7		
Estados Unidos Park <i>et al.</i> 2005-2014 Periodo 2006-2007	13,4 QPP	11,7 QPP	14,4 QPP 18,4 ALK	8,5 QPP	-	2,4 QPP	

QB: queratopatía bullosa; QBP: queratopatía bullosa pseudofáquica; QBA: queratopatía bullosa afáquica; QPP: queratoplastia penetrante; ALK: queratoplastia lamelar anterior.

* Incluye queratitis activa y leucoma residual postinfeccioso.

Tabla 120. Indicaciones de queratoplastia en los diferentes estudios III. Asia, Oriente medio y Africa

	QB	Retrasplante	Ectasia	Fuchs / distrofias totales	Cicatriz corneal	Queratitis infecciosa no viral	Herpes
Estudio	% de casos por indicación						
Asia							
India (sur) Dandona <i>et al.</i> 1987-1995	22,4 11,8 QBA 10,6 QBP	17,1	6	1,2/8,4	28,1 ^{*****}	12,2 ^{**}	
China (este) Zhang, Xu 1994-2003	12,2	10,5	5,7	-/3,8	55,9 ^{*****} 19,2 postviral 13,1 causticación	12,2	19,2 ^S
Irán Kanavi <i>et al.</i> 1994-2004	15,3 6,1 QBA 9,2 QBP	5,3	34,5	1,7/6,5	18,7 (en un 95,8% causa no identificada)		
Irán Kanavi <i>et al.</i> 2006-2013	18,2	6,9	45,3	1,3/5,4	15,2	4,7 ^{**}	
China (norte) Xie <i>et al.</i> 1997-2002	6,9	4,5	12,9	- /3,9	15,9	31,8 [*]	17,6 [*]
China (norte) Wang <i>et al.</i> 2005-2010	8,5	6,7	11,2	- /3,4	4,8 2,9 2,2	37,1 [*]	19,1 [*]
Taiwan Chen <i>et al.</i> 1987-1999	17,6	21	2,5	4,5	27,9	17,9	-
Nepal Bajracharya <i>et al.</i> 2005-2010	9	11,2	7	- /1,7	26,8	40,9 ^{**}	-
India (norte) Sony <i>et al.</i> 1997-2003	13,5 7,3 QBA 6,2 QBP	11,5		- /3,9	38	28,4	
Corea del Sur Kim <i>et al.</i> 2005-2015	25,4	-	5,8	-/2,9 estromales	50	7,2	-
África							
Etiopía Ayalew <i>et al.</i> 2000-2013	9	6	14	-/14	44 ^{***}	3 ^{****}	-

QB: queratopatía bullosa; QBP: queratopatía bullosa pseudofáquica; QBA: queratopatía bullosa afáquica.

* Incluye queratitis activa y leucoma residual postinfeccioso;

** Especifica exclusivamente queratitis activa

*** Leucoma postinfeccioso

**** Úlcera activa/quemadura/perforación

***** Incluye leucoma postinfeccioso y por otras causas como traumático, causticación y etiología desconocida

§ Leucomas postvirales incluidos en cicatriz corneal.

2. DATOS DEMOGRÁFICOS

La distribución por **sexo** de la muestra fue bastante similar, con leve predominio de mujeres (55,3%), al igual que las series del hospital oftalmológico Wills de Londres, Inglaterra^{104,105} (52,9-53,8%), las series de Ontario (Canadá)^{110,111} (51,7-52,1%), y algunas series de Estados Unidos, donde el predominio femenino fue aún mayor (ratio 7:4, con excepción de los casos de queratocono que fueron superiores en hombres)⁹⁶. Sin

embargo, en otros estudios, los receptores de sexo masculino fueron ligeramente superiores: 52% en Etiopía¹²⁰, 52,6% en British Columbia (Canadá)¹¹², 54% en Nueva Zelanda¹⁰⁷, 55% en Australia¹²⁴, 58,6% en Taiwan⁹⁹, 58,8% en Italia¹⁰⁶ (siendo la superioridad de hombres estadísticamente significativa para la indicación por queratocono), 61-62% en Irán^{118,119}, 64,1% en Nepal⁹⁴, 69,1% en la India¹⁰⁰, 71,7% en Corea del Sur⁹³, y en China fueron trasplantados dos veces más hombres que mujeres¹¹⁶.

La **edad** media en la muestra del Hospital Clínico San Carlos fue de $56,12 \pm 19,04$ años, siendo variable en los diferentes estudios publicados: 53,71 años en Taiwan⁹⁹, 58 ± 18 años en Corea del Sur⁹³, 60 ± 19 años en Australia¹²⁴, $63,3 \pm 18,9$ años en British Columbia (Canadá)¹¹², $63,9 \pm 0,5$ años en Inglaterra¹⁰⁴, 67 años en Estados Unidos^{96,97}. La edad media fue inferior en países como Nueva Zelanda¹⁰⁷ e Italia¹⁰⁶, 45 y 49 años respectivamente, debido a que la primera causa de queratoplastia fue el queratocono, y en Nepal⁹⁴ ($41,7 \pm 19,9$ años) y China¹¹⁶ ($43,5 \pm 18,6$ años), donde el diagnóstico principal fue la queratitis infecciosa activa. Etiopía fue el país con edad media más baja, 33 años, siendo las causas principales de indicación de queratoplastia penetrante leucomas postinfecciosos/tracoma, seguidos de distrofias corneales y queratocono¹²⁰.

La mayoría de los pacientes de nuestra muestra se situaron en el grupo de edad inferior a 45 años (34,2%), seguido de los grupos 46-65 años y 66-79 años con la misma frecuencia (27,35% cada uno). El mayor porcentaje de pacientes jóvenes fue fundamentalmente a expensas del diagnóstico de ectasia corneal, seguido de retrasplantes y herpes. En los resultados obtenidos en la gran serie de 47.129 queratoplastias realizada en Irán, el 38,7% de las queratoplastias se realizaron en el rango de edad 21-40 años, ya que la primera causa de indicación de un trasplante corneal fue el queratocono, 23,7% en el de 61-80 años, y 21,7% en el de 41-60 años¹¹⁸. De igual forma, en Nueva Zelanda¹⁰⁷, un 35,1% de los casos se realizaron entre los 20 y los 39 años, siendo el principal grupo

de edad 20-29 años (19,2%) por queratocono, con otro pico a los 70-79 años (13,8%) correspondiente a los casos de queratopatía bullosa, siguiendo una distribución bimodal^{101,107}. En Nepal, la mitad de los pacientes se encontraban en el grupo de edad entre 15 y 49 años. Entre los pacientes de 14 años o menores, el queratocono y las cicatrices corneales fueron causas importantes de indicación de queratoplastia⁹⁴. En Australia, la edad tuvo una distribución bimodal con picos a los 20-40 años y a los 60-80 años¹⁰⁸.

La distribución de la **lateralidad** del ojo intervenido fue casi la misma, con leve predominio del ojo derecho, al igual que en las series publicadas de Canadá (British Columbia 50,4% y Ontario 50,2-50,7%)¹¹⁰⁻¹¹².

3. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS DE QUERATOPLASTIA. TENDENCIAS EN TRASPLANTE CORNEAL. INDICACIONES ACTUALES DE QUERATOPLASTIA PENETRANTE

Históricamente la **queratoplastia penetrante** ha sido la técnica de queratoplastia de elección debido a su mayor simplicidad quirúrgica y buenos resultados visuales. Fue la técnica quirúrgica más frecuentemente realizada en el hospital Clínico San Carlos durante el período 2006-2007 (78,8%). A nivel mundial sigue siendo la técnica de queratoplastia más frecuentemente realizada, y ha demostrado una tasa elevada de éxito, con supervivencias globales del 90% para injertos primarios en el primer año⁵⁰. Sin embargo, las complicaciones derivadas del recambio completo de todas las capas de la córnea, como astigmatismo menos predecible e irregular, rehabilitación visual más lenta, dehiscencia de suturas, rechazo inmune de las células endoteliales donantes, y uso prolongado de terapia corticoidea, fundamentalmente por sus efectos secundarios como cataratas o glaucoma, han ido conduciendo a un uso más extenso de las técnicas

lamelares. Las queratoplastias lamelares pueden ser, en ocasiones, quirúrgicamente más complejas, pero presentan numerosas ventajas frente a la QPP, como un tiempo de recuperación visual más rápido, menor incidencia de rechazo endotelial (en las técnicas lamelares anteriores), menor pérdida de células endoteliales y menor astigmatismo corneal inducido. Además, de una misma córnea donante se pueden extraer varios tejidos para injertos lamelares. Las indicaciones actuales de queratoplastia penetrante están cambiando por el auge de las queratoplastias lamelares desde los últimos 10-15 años. El período de tiempo estudiado en esta tesis coincide con el inicio de este desarrollo, y por ello la frecuencia de **queratoplastias lamelares** obtenida (13,6%; 5,9% DSAEK, 5,1% DALK, y 2,5% SALK) es muy inferior a las publicaciones más recientes, y la tasa de fracasos primarios por dislocación del injerto y de fracaso por otros motivos es elevada. Este porcentaje de queratoplastias lamelares concuerda con publicaciones temporalmente similares. El resto de cirugías realizadas en el período de estudio fueron también poco frecuentes, incluyendo **queratoplastias lamelares periféricas** (5,9%), y **escleroqueratoplastias** (1,7%).

El cambio desde un predominio de queratoplastia penetrante hacia una implantación de técnicas lamelares es un fenómeno que se ha producido a nivel mundial, aunque hay que tener en cuenta la prevalencia de las diferentes patologías corneales en cada país.

En Estados Unidos ha tenido lugar un aumento significativo de las técnicas endoteliales sobre la queratoplastia penetrante para patología del endotelio desde el año 2006, con un incremento del 4,3% de 2008 a 2009, del 5,1% de 2009 a 2010, del 12,5% de 2010 a 2011, y del 6,9% de 2011 a 2012⁵⁰. Aún más, la DMEK se incrementó en un 117,4% en el último período de tiempo⁵⁰, y desde el 2011 se ha duplicado anualmente ($p < 0,001$)⁹⁵. Según la Asociación del Banco de Ojos de América, la queratoplastia

penetrante descendió significativamente de 42.063 procedimientos en 2005 a 21.422 en 2012, y a 19.292 en 2014 ($p < 0,001$)^{50,95}. También se produjo un incremento del 4,3% en la realización de DALK en Estados Unidos de 2011 a 2012. Sin embargo, la queratoprótesis disminuyó un 26,5% en ese mismo período⁵⁰.

Particularmente para el queratocono, el análisis de la extensa base de datos de una de las principales compañías aseguradoras estadounidenses publicado en el 2017, demostró que un paciente con queratocono tenía menos probabilidad de someterse a una QPP en el período 2009-2012 respecto al período 2001-2008 (OR 0,57, IC 95% 0,47-0,68, $p < 0,001$)¹⁴¹. El análisis multivariante expuso, entre otros factores que incrementaban la probabilidad de QPP frente a lamelar, la edad entre 20-40 años frente al grupo 0-20 años (OR 1,90, IC 95% 1,19-3,04, $p < 0,001$), y la raza negra (OR 1,36, IC 95% 1,06-1,74, $p = 0,01$). Por el contrario, el sexo femenino tuvo menor asociación con la probabilidad de intervención mediante QPP (OR 0,74, IC 95% 0,63-0,88, $p < 0,001$)¹⁴¹.

También en Canadá tuvo lugar un cambio en la proporción de trasplantes lamelares (DSAEK y DALK) desde el año 2006, pasando de un 2,4% en el año 2000 al 36,1% en el 2009, con disminución de los casos de queratoplastia penetrante¹¹⁰. Se produjo un incremento significativo de los procedimientos de DSAEK a partir de 2007, siendo del 38,6-39% en el 2011 ($p < 0,0001$)¹¹², reemplazando a la QPP en el tratamiento de la distrofia de Fuchs y de la queratopatía bullosa pseudofáquica^{110,111}. Además del aumento significativo en el número anual de DSAEK desde 2006 hasta 2012 ($B = 66,83$, $p = 0,0069$, $R^2 = 0,8678$)¹¹¹, y más modestamente del 2000 al 2006 ($B = 0,657$, $p = 0,017$, $R^2 = 0,795$)¹¹⁰, se ha producido un incremento significativo de los procedimientos de DSAEK en reintervenciones desde 2000 al 2009 ($B = 26,5$, $p = 0,021$, $R^2 = 0,999$)¹¹⁰, y en el 2011, el 29,7% de los retrasplantes fueron DSAEK (incremento desde un 11,4% en 2008)¹¹². La frecuencia de queratoplastias penetrantes disminuyó significativamente en

2007 con la introducción de la DSAEK en British Columbia ($p < 0,0001$), pero posteriormente se mantuvo estable de 2008 a 2011¹¹². En Ontario, la disminución de queratoplastias penetrantes realizadas anualmente fue significativa desde el año 2006 al 2012 ($B = -36,25$, $p = 0,0016$, $R^2 = 0,8678$). Sin embargo, la disminución de los procedimientos de QPP desde el año 2000 hasta el 2009 no fue significativa¹¹⁰. Respecto a la realización de DALK, desde la primera cirugía registrada en 2006, se ha producido un aumento significativo hasta 2012 ($B = 7,457$, $p = 0,0108$, $R^2 = 0,835$), especialmente en casos de queratocono¹¹¹.

En Reino Unido se produjo un descenso rápido en el numero de QPP realizadas por queratopatía bullosa a partir de 2005-2006, con el incremento consecuente de queratoplastias endoteliales¹⁰⁴. A lo largo del tiempo, la realización de queratoplastia penetrante por fracaso endotelial (primera causa de trasplante corneal, que comprende queratopatía bullosa pseudofáquica, afáquica, y distrofia endotelial de Fuchs) disminuyó casi a la mitad en 10 años, de un 98,3% de las queratoplastias totales en 1999-2000 a un 46,6% en 2008-2009. Opuestamente, la queratoplastia endotelial aumentó del 0,3% al 51,2%, respectivamente. La DALK en el queratocono aumentó del 8,8% en 1999-2000, al 40,1% en 2008-2009, mientras que la QPP para esta patología disminuyó del 88,4% al 57,1% para los mismos intervalos de tiempo¹⁰³. Además, el número de DALK realizadas por infección corneal se incrementó gradualmente, mientras que disminuyó el número de penetrantes, de 2006 a 2007¹⁰³.

El Italia, entre 2002 y 2008 se realizaron 13.173 trasplantes de córnea, de los cuales 10.742 fueron penetrantes (81,5%), 1.644 lamelares anteriores (12,5%) y 787 (6%) lamelares endoteliales. El porcentaje de endoteliales realizado a lo largo de 6 años en Italia fue muy similar al realizado en la muestra del Hospital Clínico San Carlos durante 2 años (6% versus 5,9% en nuestra muestra), teniendo en cuenta que mayoría se llevaron

a cabo en los últimos años del período de estudio (en 2007 se triplicó el número, y en 2008 se dobló de nuevo respecto a 2006, con un incremento significativo, $p = 0,0004$). En esta serie italiana se constató un descenso significativo del 34% en el número de queratoplastias penetrantes realizadas anualmente de 2002 a 2008 ($p = 0,025$)¹⁰⁶.

El cambio de queratoplastia penetrante a lamelar en Alemania tuvo lugar a partir de 2006, y en 2014 las técnicas lamelares superaron por primera vez a la penetrante (53% vs 47%, respectivamente), específicamente a costa de los lamelares posteriores (49%). El número de trasplantes corneales anuales se incrementó por 1,5 a lo largo de 15 años, desde 4.730 queratoplastias penetrantes en 2001 hasta 7.325 lamelares y penetrantes en 2016. La proporción de QPP pasó de un 96% en 2006 a un 40,1% en 2016, mientras que los trasplantes lamelares posteriores pasaron de un 1,4% en 2006 a un 57% en 2016. En este último año, la DMEK superó ampliamente a los procedimientos de DSAEK (53% vs 4,4%, respectivamente). En cuanto a la DALK, se produjo una tendencia inicial creciente desde un 2,6% en 2006 hasta un pico máximo del 6% en 2011, para posteriormente decrecer al 4,4% en 2014 y al 2,9% en 2016. La proporción de queratoplastias por técnica en el mismo período que esta tesis, 2006-2007, fue 93,3% QPP (7.229 injertos), 3,5% endoteliales (270), y 3,2% DALK (249). El porcentaje de queratoplastias lamelares realizadas en Alemania fue inferior a la del Hospital Clínico San Carlos en esos años (5,9% DSAEK y 5,1% DALK), siendo la queratoplastia penetrante la técnica dominante¹⁰².

En Irán, la frecuencia de queratoplastia penetrante bajó del 79,4% en 2006 al 63,2% en 2013 ($p = 0,005$), mientras que la DSAEK tuvo un incremento significativo en el mismo período de tiempo, pasando del 0% al 14,9% ($p < 0,001$), comenzando su implantación en el año 2008 (2,9%)¹¹⁹. Globalmente la técnica más frecuente en el período de 8 años fue la queratoplastia penetrante, con un 71%, seguido de DALK

(17,7%). La frecuencia de DALK tuvo menos variaciones a lo largo del tiempo, y fue similar en 2006 y 2013 (alrededor del 17%), sin cambios significativos ($p = 0,354$). El número de trasplantes de córnea penetrantes se incrementó desde 19.668 realizadas entre 1994 y 2004 (media anual 1.788 QPP), hasta 33.476 entre 2006 y 2013 (media anual 4.184 QPP)¹¹⁹.

El 90,7% de las queratoplastias realizadas entre 2000 y 2009 en Nueva Zelanda fueron penetrantes, el 6,2% DALK, el 2,8% DSAEK, y un pequeño porcentaje, 0,3% fueron tectónicas, con un cambio progresivo de las técnicas a partir de la segunda mitad del período. Durante el último año, el 32,3% fueron DALK y DSAEK¹⁰⁷. Según el banco de ojos de Nueva Zelanda, la progresiva implantación de estas técnicas fue en el año 2006 para la DALK y en el 2007 para la DSAEK¹⁰¹, con un incremento del número de DALK desde un 2,5% en 1991 hasta un 7,2% en 2015 (4,1% de los trasplantes del período 1991-2015, 231 injertos), y de la DSAEK del 4,9 al 31,4% respectivamente (10,4% de los trasplantes 1991-2015, 582 injertos). De forma correspondiente, la queratoplastia penetrante disminuyó del 98,9% al 60,3% a lo largo de estos 25 años, suponiendo el 82,3% de los trasplantes realizados entre 1991 y 2015 (4.588 injertos)¹⁰¹.

En el Norte de China también se incrementaron las queratoplastias lamelares y disminuyó la realización de penetrantes desde 1996-1998 a 2005-2007. En el período 1996-1998 se realizaron 746 queratoplastias penetrantes (76%) y 236 lamelares (24%); en 1999-2000 se realizaron 948 (72,9%) y 352 (27,1%), en 2002-2004 se realizaron 1.203 (73,3%) y 438 (26,7%), y en 2005-2007 se realizaron 861 (61,8%) y 532 (38,2%), respectivamente ($X^2 = 74,79$, $p = 0,00$)¹¹⁵. El porcentaje de queratoplastias lamelares a lo largo de estos 12 años se incrementó progresivamente para patologías no endoteliales (especialmente queratitis fúngica, bacteriana y vírica, y distrofias estromales). La principal causa de indicación de trasplante lamelar en el período 2005-2007 fue el

queratocono (24,8%), seguido de queratitis fúngica (19,9%), viral (7,7%), y bacteriana (7,1%)¹¹⁵. También entre 1996 y 2010 se incrementó de forma importante y significativa el número de lamelares ($X^2 = 77,997, p = 0,000$)¹¹⁶.

El registro de trasplantes corneales de Australia supone una de las mayores bases de datos de queratoplastias, con información recogida desde mayo de 1985. Según el informe del año 2007, con censo del 1 de septiembre de 2006, el 94% de las queratoplastias recogidas en la base de datos eran penetrantes (17.090 injertos), 5,5% lamelares (1.013 injertos), y 0,5% limbares (102 injertos)¹⁰⁸. Más recientemente, con censo del 21 de febrero de 2013, se publica que cada vez más DALKs se realizan para queratocono, y más queratoplastias endoteliales para queratopatía bullosa pseudofáquica y distrofia de Fuchs, en detrimento de la queratoplastia penetrante, con aumento del número total de trasplantes realizado en Australia anualmente, desde 955 injertos en 2002 a 1.482 en 2012¹³⁸.

Se plantea la pregunta de cuándo realizar una queratoplastia penetrante, disponiendo del material quirúrgico y experiencia necesarios para poder optar por una lamelar. Es importante individualizar cada caso, hacer una valoración previa exhaustiva, y evaluar el riesgo de que un trasplante lamelar fracase con mayor probabilidad que uno penetrante, o no proporcione resultados anatómicos o refractivos adecuados. A la hora de elegir la mejor técnica de queratoplastia apropiada para cada caso, se debe evaluar la patología que motiva el trasplante, los recursos disponibles, y la experiencia del cirujano. Un cirujano con amplia experiencia en queratoplastias penetrantes puede obtener mejores resultados refractivos y menor número de complicaciones con esta técnica, que si realiza una queratoplastia lamelar. En el período de tiempo objeto de esta tesis, los resultados obtenidos con las técnicas lamelares no son tan satisfactorios como los publicados más recientemente, teniendo en cuenta que nos encontrábamos al inicio de la implantación de

estas técnicas y en los primeros pasos de la curva de aprendizaje de los cirujanos. Afortunadamente, en nuestro medio, la curva de aprendizaje de queratoplastias lamelares se encuentra bien instaurada en la actualidad, y podemos decir que sus resultados son excelentes.

Para **patología endotelial**, como la distrofia endotelial de Fuchs y la queratopatía bullosa pseudofáquica o afáquica, hoy en día la queratoplastia endotelial es todas sus variantes es la técnica de elección, siempre que se disponga de los recursos y el instrumental necesario. Es por ello que, en países menos desarrollados, la queratoplastia penetrante sigue siendo la más utilizada en estas etiologías, por su mayor simplicidad quirúrgica y material quirúrgico necesario, y por su menor curva de aprendizaje. En Europa, América y Oceanía, se ha ido reemplazando la queratoplastia penetrante por las queratoplastias lamelares posteriores, y dentro de las propias endoqueratoplastias, la DMEK ha ido relegando a la DS(A)EK por sus mejores y rápidos resultados visuales. También en Irán, ha ido aumentando la DSAEK en detrimento de la queratoplastia penetrante. El inicio de la era de trasplantes lamelares posteriores fundamentalmente se produjo a partir del año 2006, lo cual explica el bajo porcentaje de DSAEK realizadas y los malos resultados obtenidos, tanto visuales como de supervivencia, ya que se trataba de las primeras cirugías realizadas en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid. El incremento a nivel mundial ha sido tal que, en Estados Unidos han aumentado más de un 4% anualmente desde el 2008⁵⁰, y en Canadá se han incrementado significativamente desde el 2006¹¹¹, hasta representar las DSAEK un 39% de las queratoplastias en el 2011¹¹². En Europa de igual forma se han incrementado en Reino Unido y Alemania, con un aumento desde el 0,3-1,4% hasta aproximadamente la mitad de los casos de queratoplastia en el 2009 (51,2%) y 2014-2016 (49-57%), respectivamente^{102,103}. En los últimos años la DMEK ha superado a la DSAEK y ha tenido el mayor incremento,

duplicándose anualmente desde el 2011 en Estados Unidos⁹⁵. En Alemania, en el año 2016 la proporción entre DSAEK y DMEK fue del 4,4% y 53%, respectivamente, mientras que la QPP representó el 40,1% de las cirugías realizadas¹⁰². Sin embargo, en casos de queratopatía bullosa avanzada con opacidad estromal importante y fibrosis, puede no ser posible realizar una endokeratoplastia por dificultad quirúrgica en la disección, o que ésta no logre recuperar la transparencia endotelial. Igualmente puede ocurrir con casos de fracaso de queratoplastias previas muy evolucionados.

Respecto a **patología corneal sin afectar al endotelio**, en la mayoría de los estudios no se ha demostrado una superioridad de la DALK frente a QPP en cuanto a resultados refractivos^{131,132,134,135,139}. Además, los resultados visuales también se ven influenciados por la técnica de disección de la DALK. Sí se debe tener en cuenta la ventaja de no realizar una apertura “a cielo abierto” del globo ocular, y evitar todas las complicaciones derivadas de ello, y la rehabilitación visual más rápida. En el caso del queratocono y las ectasias corneales, cada vez se llevan a cabo más DALK que QPP en todo el mundo^{50,101,103,107,111,115,138,141}. En países asiáticos como China, el incremento de queratoplastias lamelares en los últimos años ha sido fundamentalmente a expensas de técnicas lamelares anteriores, siendo el queratocono y la queratitis infecciosa las principales causas de trasplante lamelar¹¹⁵. En otros países como Irán, por el contrario, el número de DALK se mantuvo bastante estable a lo largo del tiempo¹¹⁹, e incluso decreció en Alemania desde el 2014¹⁰². En los casos de ectasia corneal o queratocono avanzados con adelgazamiento importante, riesgo de perforación, queratoglobo, o con rotura de la membrana de Descemet e *hydrops* corneal, resulta complicado conseguir una disección descemética, y la predescemética no garantiza resultados refractivos excelentes. Las distrofias corneales estromales profundas pueden ser otra causa de elección de queratoplastia penetrante sobre DALK, especialmente si tienden a recaer rápidamente

en la interfase lamelar. La distrofia corneal macular (Groenouw tipo II) presenta opacidades blanquecinas irregulares (máculas) a múltiples niveles, adelgazamiento corneal, y en fases avanzadas se afecta el endotelio y la Descemet desarrolla excrecencias en forma de gotas (*guttae*), con turbidez estromal. La distrofia corneal lattice presenta líneas ramificadas que acaban extendiéndose en profundidad, y puede desarrollar turbidez estromal difusa en vidrio esmerilado.

En **casos clínicos complejos del segmento anterior**, como traumatismos con amenaza de la integridad del globo ocular y la preservación de la visión, pueden requerir una reconstrucción del mismo, no siendo viable una técnica de queratoplastia lamelar. Además, suelen conllevar asociados procedimientos secundarios para restaurar las estructuras afectadas. En el caso de las perforaciones corneales, ya se encuentra interrumpida la integridad de todas las capas corneales, excepto en descematoceles, donde puede ser posible intentar una DALK. También la patología autoinmune, como la artritis reumatoide o el lupus sistémico, las causticaciones, y las quemaduras térmicas, pueden conllevar una desestructuración importante de la superficie ocular y del segmento anterior, que requiera múltiples técnicas de queratoplastia, como el trasplante de limbo esclero-corneal, además de una queratoplastia penetrante o lamelar anterior, si se puede optar por esta última. Por último, suelen ser necesarios procedimientos coadyuvantes, tales como trasplante de membrana amniótica, flap conjuntival, tarsorrafias temporales, etc.

En el caso de las **queratoplastias terapéuticas**, el objetivo en su mayor medida es preservar la estructura del globo ocular, y no tanto el resultado visual. Siempre se sea posible llevar a cabo un procedimiento lamelar, se prefiere a una queratoplastia terapéutica, pero muchas veces se trata de casos con queratitis infecciosa activa con

melting y/o perforación, en los que no es posible preservar una lamela de tejido corneal, y por lo tanto son candidatas a queratoplastia penetrante.

Si esta tesis la hiciéramos en el momento actual, con la muestra de queratoplastias realizadas, por ejemplo, diez años después, en los años 2016 y 2017, y en el mismo hospital, observaríamos variaciones, tanto en las indicaciones de trasplante corneal como en las técnicas utilizadas, al igual que las tendencias que se han publicado en las series de las mismas poblaciones o centros sanitarios.

De los 30 ojos de la muestra inicial con queratopatía bullosa tras cirugía de catarata, 24 fueron intervenidos mediante queratoplastia penetrante y 6 mediante DSAEK. En la actualidad, se hubiese realizado en primer lugar una DMEK en todos los casos que no tuviesen una fibrosis estromal importante que fuese a condicionar el pronóstico visual. Además, en el caso de la distrofia endotelial de Fuchs en la que se realizó una DSAEK, probablemente se hubiese optado primero por una DMEK. Cabe esperar que la supervivencia de este hipotético grupo de DMEK, o de DSAEK si fuese el caso, se mantuviese acorde a lo publicado en los últimos años, ya que tras diez años la curva de aprendizaje se encontraría completamente establecida, y la tasa de fracaso primario por luxación del injerto fuese mucho más baja.

En el caso de las 18 ectasias corneales, quizás no habría sido posible realizar DALK en los 15 ojos que fueron intervenidos mediante penetrante, ya que en la historia clínica está descrito en al menos la mitad de los casos *hidrops*, leucoma, y/o adelgazamiento importante por queratocono avanzado de grado IV según la clasificación de Amsler-Krumeich. El caso de queratoglobo, hubiese sido candidato igualmente a una escleroqueratoplastia. En los ojos restantes, probablemente sí hubiese estado indicada la realización de una DALK.

De igual forma, algunas distrofias estromales, por profundidad, grado de opacidad estromal y riesgo de recidiva bajo, serían candidatas a queratoplastia lamelar anterior.

Sin embargo, es posible que los casos de perforación, traumatismo, síndrome de Lyell, y descompensación secundaria a glaucoma (especialmente los casos congénitos) y a panuveítis, no hubiesen tenido una buena evolución tampoco con técnicas lamelares.

4. ANÁLISIS REFRACTIVO

4.1. Análisis refractivo en la muestra total de queratoplastias

4.1.1. Agudeza visual

Globalmente, el 56,7% de los ojos de la muestra ganaron AV, el 26% mantuvieron la AV preoperatoria, y el 17,3% perdieron AV al final del seguimiento. Durante todo el seguimiento se encontró una mejoría significativa de la **agudeza visual** mejor corregida media en la muestra total ($p < 0,001$ para todos los periodos de tiempo respecto a la AV preoperatoria), a pesar de que las AV medias en los distintos tiempos fueron inferiores a 0,4 (optotipo de Snellen). La AV media fue incrementándose progresivamente a lo largo del tiempo desde el primer mes postoperatorio, donde ya se observó un aumento de 0,1, pasando de una AV media inicial de $0,12 \pm 0,19$ a una AV media de $0,22 \pm 0,21$. En el primer año postoperatorio, la AV media se situó en $0,31 \pm 0,25$ (ganancia de 0,19), y continuó incrementándose hasta alcanzar $0,39 \pm 0,31$ a los 5 años (ganancia de 0,27). A partir de los 2 años de la cirugía, la ganancia visual media superó el 0,2, y se mantuvo estable hasta los 5 años con ganancias entre 0,21 y 0,23. La AV media global al final del seguimiento, con tiempo variable para cada ojo, fue $0,30 \pm 0,31$.

El porcentaje de queratoplastias de la muestra con AV iguales o superiores a 0,5 al final del seguimiento fue del 30,6% para todas las técnicas, y para $AV \geq 0,4$ del 36,1%.

El grupo de otras queratoplastias (lamelares periféricas y escleroqueratoplastias) tuvo el mayor porcentaje de ojos con AV igual o superior a 0,4, en un 66,7%, frente a un 58,3% de lamelares y un 29,8% de penetrantes. Por el contrario, el grupo de penetrantes fue el que tuvo una mayor parte de ojos con AV final inferior o igual a 0,3, alcanzando el 70,1%. En el grupo de lamelares esta proporción fue del 41,6%, y en otras queratoplastias del 33,3%. Hay que tener en cuenta que el 95,2% de los ojos intervenidos mediante QPP tenía una AV preoperatoria igual o inferior a 0,3. El 26,2% de las QPP alcanzaron una agudeza visual mejor corregida igual o superior a 0,5, y el 50% de las queratoplastias lamelares (anteriores y posteriores), al final del seguimiento. Para todas las indicaciones, el 39% de las QPP realizadas en Australia hasta febrero de 2013, el 44% de las DALK y el 28% de las endoqueratoplastias alcanzaron una MAVC $\geq 0,5$ ¹³⁸.

La mejoría de AV (diferencia entre AV final y AV inicial o preoperatoria) fue significativa al final del seguimiento para toda la muestra de queratoplastias (ganancia visual de $0,18 \pm 0,27$, IC 95% 0,13 - 0,23, $p < 0,001$), y para los grupos de queratoplastias lamelares (ganancia visual de $0,12 \pm 0,19$, IC 95% 0,002 - 0,24 $p = 0,05$) y penetrantes (ganancia visual de $0,20 \pm 0,42$, IC 95% 0,14 - 0,26, $p < 0,001$). Para el grupo de otras queratoplastias, que incluye queratoplastias lamelares periféricas y escleroqueratoplastias, la agudeza visual mejor corregida también se incrementó al final del seguimiento, aunque no de forma significativa (ganancia visual de $0,10 \pm 0,18$, IC 95% 0,04 - 0,23, $p = 0,157$). El análisis podría estar limitado por tratarse del grupo más pequeño de técnicas de queratoplastia (9 ojos), y partir de una AV media preoperatoria superior a la de las demás técnicas, a expensas del único caso de la muestra con AV inicial de la 1, un ojo intervenido de queratoplastia lamelar periférica por pterigion. Agrupando las técnicas diferentes a penetrantes sí fue significativo el incremento de AV al final del seguimiento ($p = 0,013$). La mayor ganancia visual en el grupo de queratoplastias

penetrantes, respecto a otros tipos de queratoplastias, podría estar influenciada, en primer lugar, por el mayor tamaño del grupo de penetrantes. Además, la AV media preoperatoria o basal era significativamente inferior que en las demás técnicas (0,08 en penetrantes vs 0,28 en el resto de técnicas, $p < 0,001$), con un altísimo porcentaje (95%) de los ojos que tenían una visión preoperatoria baja, hasta 0,3, como se ha mencionado previamente. La AV media final también fue inferior en el grupo de penetrantes, aunque no significativamente (0,28 vs 0,4, respectivamente, $p = 0,098$).

4.1.2. Queratometría y astigmatismo

Se produjo una disminución significativa de la **queratometría** media inicial (Km), obtenida mediante Pentacam, y el valor medio al final del seguimiento en el total de queratoplastias, pasando de $51,73 \pm 11,05$ a $44,74 \pm 5,68$ dioptrías, respectivamente, con una disminución de $9 \pm 14,1$ dioptrías ($p = 0,04$).

El **astigmatismo** medio topográfico de la muestra fue significativamente superior en el grupo de otras queratoplastias (escleroqueratoplastias y queratoplastias lamelares periféricas, 12,93 dioptrías), respecto a los grupos de queratoplastias penetrantes (6,63 dioptrías) y lamelares, siendo este último grupo el que presentó un menor astigmatismo (4,58 dioptrías, $p = 0,029$). A pesar de un mayor cilindro residual en el grupo de otras queratoplastias, no se llevó a cabo ninguna cirugía o adaptación de lentes de contacto para tratar de disminuirlo, y sí se hizo en 15 ojos intervenidos de queratoplastia penetrante, un ojo operado mediante DALK, y otro mediante DSAEK. En la serie australiana, un 64% de las QPP presentaba un astigmatismo postoperatorio \geq a 5 dioptrías¹⁰⁸.

4.2. Análisis refractivo en queratoplastias penetrantes

4.2.1. Cambios en la agudeza visual en queratoplastias penetrantes

De los ojos intervenidos mediante QPP, la mayoría de los casos, en un 59%, mejoraron la AV respecto a la inicial. Un 22,9% mantuvo la misma AV, y un 18,1% empeoró su visión al final del seguimiento. En la gran serie australiana de 2007, el 48% de las QPP mejoraron la AV, el 8% empeoraron y se mantuvieron estables, respectivamente, y en un 36% no había datos disponibles de la AV preoperatoria¹⁰⁸. La AV media inicial mejor corregida en el optotipo de Snellen de las queratoplastias penetrantes fue de $0,08 \pm 0,13$, y la AV media al final del seguimiento de $0,28 \pm 0,31$, con una ganancia visual significativa de $0,20 \pm 0,42$ ($p < 0,001$). Ya desde el primer mes postoperatorio se pudo observar una mejoría visual, con AV de 0,18, siendo a los 6 meses de 0,24, en el primer año de 0,27, en el segundo y tercer año de 0,33, en el cuarto año de 0,35, y alcanzando la AV media máxima en el quinto año, de 0,36. Casi el 75% de los casos intervenidos mediante QPP partían de una AV preoperatoria de 0,05 o inferior, y casi la mitad permanecieron con esa AV al final del seguimiento. Para los grupos de mejor agudeza visual, el porcentaje de ojos con AV igual o superior a 0,4 se encontraba por debajo del 5% antes de la intervención de queratoplastia penetrante, pasando a casi el 30% de los ojos que mejoraron por lo menos hasta 0,4 al final del seguimiento, ganando al menos seis líneas de visión en el optotipo Snellen.

En un estudio etíope en QPP, los resultados refractivos fueron peores que los de esta tesis. La AV media inicial no corregida fue inferior a 0,05, y mejoró a casi 0,05 a los 6 meses. Sin embargo, a los 2 años fue nuevamente inferior a 0,05. Los autores explican estos resultados refractivos tan bajos porque la mayoría de los pacientes no tenían acceso al uso de gafas postoperatoriamente (únicamente un 18% pudieron ser graduados). Un 53% de los ojos tuvieron bajas AV a pesar de un injerto transparente, debido a un

astigmatismo elevado, pero no tuvieron acceso al uso de lentes de contacto rígidas. Teniendo en cuenta los casos que se pudieron graduar en estos pacientes, la MAVC a los 6 meses alcanzó casi 0,1, y a los 2 años 0,05, también inferior a lo encontrado en nuestra muestra, con una diferencia de tres líneas del optotipo de Snellen a los 6 meses, y de cinco líneas a los 24 meses respecto a los resultados visuales de esta tesis¹²⁰.

La mejoría de agudeza visual en el grupo de queratoplastias penetrantes se produjo en todos los tiempos del seguimiento desde el primer mes postoperatorio, aunque no significativamente según determinados factores.

Respecto al **grupo de riesgo**, la ganancia visual fue significativa en los ojos de riesgo bajo durante todo el seguimiento ($p < 0,001$), y no significativa en los ojos de riesgo medio ($p > 0,05$). En los casos de alto riesgo, el incremento de agudeza visual fue significativo desde el primer mes postoperatorio y hasta el segundo año ($p < 0,01$), pero no del tercer al quinto año ($p > 0,05$), y de nuevo fue significativa al final del seguimiento ($p = 0,008$). La MAVC media al final del seguimiento fue más alta en casos de bajo riesgo (0,36), seguido de los de riesgo medio (0,27) y riesgo alto (0,20, $p = 0,06$).

Según la **patología original**, la mejoría de AV fue estadísticamente significativa al final del seguimiento para todos los grupos, excepto para distrofias y degeneraciones corneales. La mejoría fue significativa para los casos inicialmente con queratopatía bullosa y con etiología herpética desde el primer mes postoperatorio hasta los 2 años ($p < 0,05$). Para las distrofias y degeneraciones, la ganancia visual no fue significativa en ningún punto ($p > 0,05$), aunque sí mejoró la visión en todos los tiempos. En el caso de trauma ocular o perforaciones, la mejoría significativa se produjo a partir del primer año, y hasta el segundo ($p < 0,05$). En las ectasias, la agudeza visual mejoró significativamente en todos los puntos del seguimiento ($p < 0,05$). En un estudio etíope, los resultados visuales en QPP por queratocono fueron mejores que para otras indicaciones, partiendo

de una AV media inicial no corregida inferior a 0,05, y mejorando hasta 0,13 a los 6 meses, la cual se mantuvo estable hasta los 2 años¹²⁰.

El **cirujano** también tuvo influencia en la ganancia visual. Todos los ojos intervenidos por un adjunto del Servicio de Oftalmología ganaron AV significativamente en todos los tiempos ($p < 0,001$). Los ojos operados por un residente tuvieron mejoría visual hasta los tres años, estadísticamente significativa hasta el primer año ($p < 0,05$), y durante el cuarto y quinto año perdieron una AV media de 0,04 por año ($p > 0,05$). La mejoría visual al final del seguimiento no fue significativa. El número de casos intervenidos por residentes fue muy bajo, representando un 11,1% de los ojos intervenidos mediante queratoplastia penetrante.

La mejoría visual se produjo de forma significativa durante todo el seguimiento independientemente de la presencia de **rechazo** (ojos sin rechazo $p < 0,001$, y ojos con rechazo $p < 0,05$). En casos con rechazo endotelial en el primer episodio, la mejoría fue significativa hasta los 2 años, y de nuevo al final del seguimiento ($p < 0,05$), pero hubo ganancia visual en todos los tiempos. En el rechazo estromal, también mejoró a lo largo del seguimiento, únicamente hasta el año de forma significativa ($p < 0,05$). Los ojos con rechazo epitelial, aunque mejoraron a partir de los 3 meses, no fue de forma significativa en ningún punto ($p > 0,05$). Al primer mes del postoperatorio, la AV disminuyó ligeramente, una media de 0,03 en el optotipo de Snellen.

4.2.2. Factores con influencia en la agudeza visual final en queratoplastias penetrantes

Diferentes variables presentaron influencia en la mejor agudeza visual corregida al final del seguimiento en queratoplastias penetrantes.

Los mejores resultados visuales se observaron en ojos con ectasia corneal, en los ojos con mejores AV preoperatorias ($\geq 0,4$) y en ojos que permanecieron fágicos al final del seguimiento.

Respecto al diagnóstico, la AV final fue más alta en la categoría de **ectasia corneal**. Un 60% de los casos tuvo una AV final de 0,4 o superior, y casi la mitad (46,7%) igual o superior a 0,7 ($p = 0,031$), y todos ellos fueron queratoplastias penetrantes primarias. Según los datos del registro australiano, el 70% de las QPP realizadas por queratocono alcanzaron una AV $\geq 0,5$, y el 78% $\geq 0,33$. Además, el 88% de los casos ganaron al menos una línea de agudeza visual en el optotipo Snellen¹⁰⁸. En un estudio de QPP por queratocono, el 91,7% de los ojos alcanzaron una MAVC igual o superior a 0,5 al final del seguimiento (rango 10-17 años). El tamaño del injerto variaba entre 7,5 y 8,5 mm de diámetro, y la sutura fue continua en todos los casos. En 2 de 22 casos, se realizaron incisiones relajantes por astigmatismo irregular elevado¹²². En otro estudio a más de 20 años, también de queratocono, el porcentaje que alcanzó una MAVC igual o superior a 0,5 al final del seguimiento fue inferior, del 73,2%, partiendo de una MAVC media inicial de 0,10. La MAVC media a los 6 meses fue de 0,4, al año de 0,5, y a los 2 años de la 1, y se mantuvo bastante estable a lo largo de los primeros 20 años de seguimiento¹²¹. Estos datos son consistentes con los cuatro casos de queratocono de la muestra que alcanzaron una MAVC final de la 1 con seguimiento superior a 5 años, tras adaptar una lente de contacto gas permeable en tres de ellos, y en el otro de forma espontánea. Después de las ectasias, las **distrofias corneales** fueron la categoría diagnóstica que alcanzó una AV de 0,7 o superior en mayor medida. En la serie australiana, el 48% de las QPP realizadas por distrofia de Fuchs alcanzaron una AV $\geq 0,5$, el 61% $\geq 0,33$, y el 78% $\geq 0,1$, con un 74% que mejoraron al menos una línea en el optotipo de Snellen al final del seguimiento¹⁰⁸.

Los ojos con **mejor AV preoperatoria** tuvieron mejor AV final ($p = 0,002$). Todos los ojos que partieron de una AV preoperatoria de 0,4 o superior, no empeoraron la visión tras la queratoplastia penetrante y mantuvieron la visión en ese rango. Aquellos con AV inicial entre 0,4 y 0,6, la mantuvieron en un tercio de los casos, y mejoraron en dos tercios. En los ojos dentro de la categoría de AV previa más alta, por encima de 0,6, se mantuvo la visión en la mitad de los casos, pero empeoró en la otra mitad al grupo inmediatamente inferior, con AV entre 0,4 y 0,6.

Los ojos **fáquicos** al final del seguimiento tuvieron mejores agudezas visuales, frente a los operados ($p = 0,001$). El 46,2% de los ojos fáquicos tuvieron AV final $\geq 0,7$.

Las peores agudezas visuales al final del seguimiento se encontraron en los ojos con patología de base por trauma y/o opacidades, los ojos pseudofáquicos con LIO en cámara anterior y afáquicos, los ojos que fracasaron durante los dos primeros años del postoperatorio, los ojos en los que no se realizó ningún procedimiento refractivo, o se hicieron incisiones arcuatas corneales, los ojos con peores AV preoperatorias (iguales o inferiores a 0,05), y aquellos sin respuesta al tratamiento del rechazo inmune, con rechazo irreversible. Adicionalmente, los retrasplantes y las queratoplastias primarias por traumatismo/perforación, tuvieron una AV final más baja, de forma parcialmente significativa.

Ninguna queratoplastia penetrante con patología original por **traumatismo/perforación**, o con **opacidades/descompensación** tuvo AV superior a 0,6, y en torno al 90% fue inferior a 0,4, y en más de dos tercios inferior a 0,1 ($p = 0,031$). De los casos primarios intervenidos por trauma/perforación, tampoco alcanzaron AV por encima de 0,6, y el 85% llegó como máximo a 0,3.

Los **retrasplantes** tuvieron también casi en el 90% una AV hasta 0,3, aunque paradójicamente en los casos restantes fue igual o superior a 0,7. Un 68,4% de

retrasplantes penetrantes tuvieron AV por debajo de 0,1 ($p = 0,059$). Aquellas reintervenciones por rechazo fueron las que tuvieron peor AV, con casi el 85% por debajo de 0,1 ($p = 0,056$). La AV reportada en retrasplantes en Australia fue del 24% de las QPP con $AV \geq 0,5$, el 30% $\geq 0,33$, y el 47% $\geq 0,1$. Ganaron al menos una línea en el optotipo el 67% de estos casos¹⁰⁸.

El **fracaso** durante los **primeros dos años del postoperatorio** influyó en una peor AV final. El 90% de los ojos que fracasaron en el primer año del postoperatorio, tuvieron AV de 0,05 o peores ($p = 0,01$), al igual que el total de los ojos que fracasaron al alcanzar el segundo año ($p < 0,001$). En el estudio australiano también el fracaso del injerto fue uno de los principales factores que influyeron en el resultado visual, en un 22% de las QPP¹⁰⁸.

Los ojos **operados de catarata** al final del seguimiento presentaron peor AV final, en el 95% igual o inferior a 0,6, y la mitad de los casos inferiores a 0,1 ($p = 0,001$). Aquellos con lente de cámara anterior presentaron una AV igual o inferior a 0,05 en más del 80%, y aquellos con lente de cámara posterior presentaron una AV inferior a 0,4 en más del 75%. Todos los ojos en afaquia se situaron en la categoría más baja de AV, por debajo de 0,1 ($p = 0,007$).

La AV **preoperatoria** más **baja** también influyó en una AV postoperatoria peor ($p = 0,002$). El 61,3% de las queratoplastias penetrantes con AV inicial por debajo de 0,1 permaneció en ese rango de visión al final del seguimiento.

Más de la mitad de los ojos en los que no llevó a cabo algún **procedimiento para corregir defectos refractivos**, más allá del uso de corrección óptica en gafa, tuvieron AV de 0,05 o peores (56,9%, $p = 0,004$). Por el contrario, ningún ojo en el que se realizó algún procedimiento refractivo tuvo AV inferiores a 0,1. El mayor porcentaje de ojos que alcanzaron las categorías de visión más altas, iguales o superiores a 0,4, se consiguieron

adaptando lentes de contacto semirrígidas. El astigmatismo \geq a 5 dioptrías fue uno de los factores con mayor influencia en el resultado visual de QPP en el estudio australiano, en un 22% de los casos. Aquellas QPP intervenidas con cirugía refractiva (12% de todas las QPP) mejoraron la AV en un 81%, y un 9% la mantuvieron estable. En estos casos intervenidos, la AV fue \geq 0,5 en el 54% y \geq 0,5 en el 65%, frente a un 45% y 55%, respectivamente, de forma global en la serie. Las intervenciones más frecuentes fueron el ajuste de la sutura (34%) y las incisiones relajantes (31%), seguidos de puntos de tracción (14%). La cirugía refractiva con láser supuso un 9% de los procedimientos quirúrgicos. La adaptación de lentes de contacto se llevó a cabo en un 10% de los ojos, asociada a gafas en un 3%¹⁰⁸. Un 0,8% de las QPP de esta serie fracasaron por un astigmatismo inaceptablemente alto en un estudio posterior¹³⁸.

La presencia de, al menos, un episodio de **rechazo** no tuvo influencia en el resultado visual final, y tampoco el tipo de rechazo en el primer episodio ($p = 0,226$ y $p = 0,249$, respectivamente). Sin embargo, en los ojos que no respondieron al tratamiento del primer episodio de rechazo, casi el 91% tuvieron AV de 0,05 o inferiores (90,9%, $p = 0,008$), y el resto de 0,3 o inferiores (9,1%).

Tampoco influyeron ni el tamaño del diámetro del injerto donante, ni la existencia de recidiva de enfermedad de base, o de complicaciones precoces a nivel de las suturas. En un estudio indio, el porcentaje de éxito funcional en queratoplastias penetrantes terapéuticas por queratitis microbiana, fue mayor en injertos más pequeños, < 9 mm. Un 20,5% alcanzaron una MAVC $> 0,1$, frente a un 11,67% de los injertos entre 9 y 11 mm ($p = 0,03$), y un 4,8% de los > 11 mm ($p = 0,005$)¹²⁵.

4.3. Queratoplastia endotelial vs queratoplastia penetrante

Debido al pequeño número de cirugías de DSAEK en la muestra del Hospital Clínico San Carlos, no fue posible comparar de forma adecuada y con significación estadística, en términos de agudeza visual, entre la técnica de queratoplastia penetrante y DSAEK. De los ojos intervenidos mediante DSAEK con datos refractivos disponibles, la misma proporción mantuvo y empeoró la AV al final del seguimiento frente a la AV preoperatoria (40%, 2 ojos, respectivamente), y únicamente un ojo mejoró su AV (20%).

Los resultados refractivos reportados de las queratoplastias endoteliales son superiores a la queratoplastia penetrante^{126,128,131,132}. Tanto la DSAEK como la DMEK obtienen buenos resultados visuales con mínimo astigmatismo inducido y menor aparición de aberraciones de alto orden⁵⁰. Los resultados visuales son aún mejores en los casos de DMEK que de DSAEK de forma significativa, y la recuperación visual es mas rápida^{50,132,143,146}.

La agudeza visual media reportada tras **DSAEK** en varias revisiones y series es de 0,5^{126,128,131,132}, posiblemente explicado por dispersión de la luz en la interfase debido a irregularidades de la misma^{131,132}. Una revisión sistemática del año 2014, de la efectividad de la DSAEK en términos de agudeza visual y resultados refractivos, expone la mejoría de agudeza visual corregida, alcanzando valores de 0,6 a 0,8 tras la cirugía, y agudeza visual sin corregir hasta 0,5. Según esta revisión, los dos estudios incluidos que comparaban con QPP, mostraron peor agudeza visual de QPP respecto a DSAEK ($p < 0,05$)¹²⁸. Las AV reportadas para DSEK en la revisión de la AAO del año 2009, varían entre AV media de 0,3 y 0,6, y entre un 38% y 100% de los pacientes con AV igual o superior a 0,5, con seguimiento de 3 a 20 meses¹²⁶. El grupo de Price presenta una MAVC media a los 12 meses de 0,62¹⁴³.

Respecto a la **DMEK**, Melles presenta unos resultados con un 85% de pacientes con MAVC igual o superior a 0,8 (20/25) a los 6 meses en ojos fágicos¹⁴⁴. Price también presenta una MAVC media a los 12 meses de 0,83^{132,143,145}. Las aberraciones corneales de alto orden en la cara posterior tienden a ser inferiores en los casos de DMEK que en los de DSAEK^{132,146,147}.

El registro de trasplantes corneales de Australia con fecha de 2013, reportó peores resultados refractivos de las endoqueratoplastias frente a QPP, en contraposición a la mayoría de estudios. El 28% de las queratoplastias endoteliales alcanzó una MAVC igual o superior a 0,5 (20/40), frente a un 39% de las QPP, para todas las indicaciones. En el caso de la distrofia endotelial de Fuchs, el porcentaje que alcanzó esta MAVC fue el 35% de las queratoplastias endoteliales y el 47% de las QPP ($p < 0,001$). Para la queratopatía bullosa pseudofágica, los resultados sí fueron mejores para las endoteliales, alcanzando esta AV un 21% de las mismas, frente a un 13% de las QPP realizadas en el mismo período de tiempo ($p < 0,001$)¹³⁸.

Está descrita una leve **refracción residual postoperatoria** hipermetrópica variable, entre +0,7-0,8 y +1,5 dioptrías (media de 1,1 dioptrías) en DSAEK^{50,126,131,132,143,145}, y aún menor en DMEK (+0,14 a +0,74 dioptrías)^{50,132,144,145,148,149}. Este cambio hipermetrópico se atribuye a lenticulos donantes con espesor irregular, al ser cortados en el microqueratomo. Al ser más delgados en el centro, y más gruesos hacia periferia, se produce una reducción del radio de curvatura en la cara posterior de la córnea, lo que se traduce en menor poder refractivo total y cambio hipermetrópico^{126,131}.

No se han encontrado cambios significativos en el **astigmatismo** postquirúrgico respecto al basal^{126,128,145}. El astigmatismo medio post-DSAEK reportado ha sido de 1,5 dioptrías, con una astigmatismo medio inducido post-cirugía despreciable (0,11 dioptrías,

rango -0,4 a 0,6 dioptrías), razón que los autores atribuyen para explicar la mejor agudeza visual obtenida frente a QPP¹²⁶. Ninguna de las queratoplastias endoteliales del registro australiano presentó astigmatismo inaceptable¹³⁸.

En cuanto a los resultados visuales en **reintervenciones**, no parece haber diferencias entre retrasplantes endoteliales y penetrantes respecto al astigmatismo refractivo, equivalente esférico y MAVC, comparativamente con los valores preoperatorios. En este estudio se encontraron diferencias significativas en la MAVC basal, siendo superior para retrasplantes endoteliales ($1,46 \pm 0,99$ logMAR) frente a penetrantes ($1,82 \pm 1,2$ logMAR, $p = 0,005$). El equivalente esférico basal fue inferior para retrasplantes endoteliales que penetrantes (1,59 D vs 4,27 D, respectivamente, $p < 0,001$), sin cambios significativos en el equivalente esférico entre el valor basal y los valores postoperatorios a lo largo del tiempo. También la MAVC basal difería según la patología primaria de base, siendo mejor para distrofia endotelial de Fuchs que para queratopatía bullosa pseudofáquica ($1,40 \pm 1,12$ frente a $1,88 \pm 1,16$ logMAR, respectivamente, $p < 0,001$). El motivo de indicación del retrasplante no se relacionó significativamente con diferencias en la MAVC preoperatoria¹⁴².

4.4. DALK vs queratoplastia penetrante

A pesar del bajo número de cirugías de DALK realizadas en la muestra (5 ojos), todos los ojos mejoraron la AV respecto a la basal al final del seguimiento. En un estudio a largo plazo, el 87% de los ojos con patología no endotelial intervenidos mediante DALK alcanzaron una MAVC $\geq 0,5$ (20/40 o mejor) a los 12 meses, el 95% a los 24 meses, y el 97% a los 36 meses. Además, 35% alcanzaron AV ≥ 1 (20/20 o superior) a los 12 meses, el 50% a los 24 meses, y el 60% a los 36 meses¹³⁵. En la primera serie con resultados refractivos de DALK en queratocono, publicada en 1979 por Gasset, el 80% de los

pacientes alcanzaron una MAVC de 0,66 o superior^{130,150}, y en otras series la agudeza visual ha sido igual o mayor a 0,5 en un 77,8-92,3% de los pacientes^{130,151-153}. La técnica de la “*big-bubble*” en queratocono ha permitido alcanzar una MAVC $\geq 0,5$ (20/40) en el 79,9% de los casos y ≥ 1 (20/20) en el 16,2%^{135,154}. Se ha encontrado un astigmatismo medio refractivo y queratométrico tras DALK “*big-bubble*” por queratocono de $3,04 \pm 2,3$, y de $3,67 \pm 2,1$ dioptrías, respectivamente, y un equivalente esférico de $-3,42 \pm 3,1$ dioptrías¹⁵¹.

La mayoría de los estudios no demuestran superioridad de DALK frente a QPP en cuanto a los resultados refractivos, con MAVC y equivalente esférico comparable entre ambas técnicas^{131,132,134,135,139}. La recuperación visual sí es más rápida que con una queratoplastia penetrante, en parte porque las suturas pueden ser retiradas más precozmente^{50,131,135}.

En la revisión de la Academia Americana de Oftalmología del año 2011, no encontraron diferencias en la MAVC entre DALK y QPP en 9 de 11 estudios comparativos entre ambas técnicas. En 4 de ellos la agudeza visual fue superior en el grupo de QPP, y en un estudio en el grupo de DALK. Tampoco hubo diferencia significativa en el equivalente esférico en 6 estudios ni en el astigmatismo postoperatorio en 9 estudios¹³⁴. En un estudio retrospectivo con seguimiento a 5 años, ni la MAVC ni el cilindro refractivo, mostraron diferencias significativas entre DALK y QPP en ningún punto de seguimiento ($p > 0,05$)¹³⁵. Otros estudios han reportado un astigmatismo variable frente a QPP, tanto inferior^{130,131,155-157} como ligeramente superior^{130,158,159}. En la serie australiana, el astigmatismo elevado fue el motivo del fracaso de un mayor porcentaje de DALK (7,5%) que de QPP (0,8%)¹³⁸.

En el caso del **queratocono**, los resultados refractivos en Australia fueron mejores para QPP que para DALK. El 67% de las QPP y el 49% de las DALK, alcanzaron una

MAVC mayor o igual a 0,5 ($p < 0,001$). Globalmente un 44% de las DALK para todas las indicaciones alcanzaron dicha AV, frente a un 39% de las QPP, aunque un 7,5% tuvieron astigmatismo inaceptable, frente a solamente un 0,8% de las QPP¹³⁸. En la revisión sistemática de la base de datos Cochrane del año 2014, entre DALK y QPP para queratocono, los autores no encontraron evidencia de diferencias en los resultados de la MAVC a los 3 meses, o a cualquier tiempo de seguimiento postoperatorio (grado de evidencia: muy débil), ni en cuanto a la AV no corregida ni queratometría¹³⁹. Según los datos del registro del Reino Unido, el 33% de los pacientes sometidos a QPP primaria por queratocono alcanzaron una AV de la 1 a los 2 años, frente al 22% de las DALK primarias ($p < 0,001$), y la MAVC media fue similar en ambos grupos ($p = 0,7$)¹⁶⁰.

Los resultados refractivos de la DALK dependen de la **técnica quirúrgica**, siendo superiores con la “*big-bubble*” o disección descemética, que con la disección manual o predescemética^{3,50,134,135,151,161}. En un estudio retrospectivo comparativo a largo plazo entre DALK y QPP, la AV media fue inferior en el grupo de DALK con disección manual, comparado con QPP (diferencia media de 1 a 1,8 líneas) y con DALK “*big-bubble*” (diferencia media de 2,2 a 2,5 líneas). La AV media (LogMAR) fue de 0,19 en el grupo de “*big-bubble*”, 0,27 en el de QPP, y 0,40 en el de disección manual. En casos de queratocono de este mismo estudio, la AV a los 18, 24, 30 y 36 meses fue significativamente superior en el grupo de “*big-bubble*” y de QPP que en el grupo de DALK con disección manual ($p < 0,05$ para ambos), mientras que no se detectaron diferencias entre el grupo de “*big-bubble*” y QPP ($p > 0,05$). No se encontró una correlación entre la agudeza visual y el espesor del estroma posterior remanente, ni con la regularidad del mismo ($p > 0,05$)¹³⁵. Sin embargo, en otras publicaciones se ha encontrado que la regularidad y espesor del lecho estromal residual, son factores que pueden comprometer el resultado visual, asociándose a mejores visiones cuanto menos

irregular y menor estroma residual quede^{3,130,134}. En casos de lechos superiores a 20 micras los resultados pueden ser menos satisfactorios^{130,162}.

4.5. SALK

En la muestra solamente se realizaron dos cirugías de SALK. En uno de los ojos la AV mejoró, y en el otro se mantuvo, respecto a la AV inicial. En la literatura se ha reportado mejoría significativa de la MAVC tras SALK, en la mayoría alcanzando precozmente, en el primer mes postoperatorio, una MAVC superior a 0,5, y en algo más de la mitad de los casos con MAVC superior a 0,66 en el primer año¹³².

5. COMPLICACIONES

Como cualquier cirugía, la queratoplastia no está exenta de complicaciones, que pueden aparecer durante el propio acto quirúrgico o producirse en el postoperatorio, tanto precoz como tardíamente. La queratoplastia penetrante presenta tradicionalmente un mayor número de complicaciones respecto a las técnicas lamelares.

5.1. Complicaciones de las queratoplastias penetrantes

5.1.1. Complicaciones intraoperatorias

Las complicaciones intraoperatorias pueden tener lugar en cualquier punto de la cirugía. En la muestra de esta tesis se presentaron en el 2,2% de las queratoplastias penetrantes, y aunque los ojos intervenidos con otras técnicas no tuvieron complicaciones durante la cirugía, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

El primer paso donde pueden aparecer problemas, es en la preparación del injerto de espesor completo, pudiendo quedar mal centrado o con un corte irregular, o producirse

daño del endotelio durante la manipulación. Seguidamente, durante la trepanación del receptor, es importante evitar que sea excéntrica, ya que aumenta el riesgo de rechazo y del astigmatismo, e irregular o con escalones, porque puede dificultar la coaptación de los bordes del injerto al lecho receptor. También se puede producir sangrado en córneas vascularizadas.

Dentro de los posibles efectos adversos que se han descrito durante la cirugía de queratoplastia penetrante, la más temida es la **hemorragia expulsiva**, con frecuencias en las diferentes series entre 0,47 y 3,3% que puede ser favorecida por diferentes factores de riesgo como la hipertensión arterial, taquicardia, edad, traumatismos previos, hipotonía ocular, glaucoma, inflamación y maniobras de Valsalva³. Al tratarse de una cirugía “a cielo abierto”, la presión vítrea puede producir la protrusión las estructuras intraoculares, como el cristalino y el iris, tal y como se produjo en un ojo de la muestra intervenido de queratoplastia penetrante, con expulsión cristaliniiana, favorecida por el antecedente de perforación previa. Además, se pueden producir lesiones de las mismas estructuras al trepanar o recortar el injerto (daño traumático iridiano, daño de la cápsula anterior del cristalino). En otro caso de la muestra se produjo un sangrado del iris intraquirúrgico, en un paciente complejo de alto riesgo con una descompensación corneal secundaria a una panuveítis refractaria por citomegalovirus (CMV), intervenido por segunda vez de una queratoplastia penetrante por descompensación del trasplante previo realizado tres años antes, y que posteriormente fue nuevamente reintervenido de una tercera queratoplastia penetrante por una perforación secundaria a una úlcera trófica. Estas complicaciones debidas a la apertura del globo ocular no aparecen en las técnicas lamelares.

Finalmente, a la hora de suturar, es frecuente la rotura de puntos, dehiscencia de los bordes, alteraciones en la adecuada tensión de las suturas, o que sean transfixiantes, obligando a repetirlas.

5.1.2. Complicaciones postquirúrgicas

Las complicaciones postquirúrgicas de superficie ocular y de suturas son unas de las más frecuentes en las queratoplastias penetrantes, especialmente durante el postoperatorio inmediato. En un estudio publicado de supervivencia a 10 años, las complicaciones de superficie representaron la tercera causa de fracaso del injerto, en el 1,7% de las queratoplastias penetrantes, aunque durante el primer año postoperatorio fueron la principal causa de fracaso⁹⁷. Ningún injerto penetrante de la muestra del Hospital Clínico San Carlos fracasó por este tipo de complicaciones, aunque fueron frecuentes.

Las **complicaciones** relacionadas con la **superficie ocular** de **aparición temprana** fueron significativamente superiores en el grupo de penetrantes que en el resto de técnicas (41,3% penetrantes, 20% lamelares y 33,3% otras técnicas, $p < 0,001$). Las **complicaciones tardías de superficie ocular** se presentaron en el 22,8% de las queratoplastias penetrantes durante el seguimiento, pero sin diferencias respecto a las demás técnicas, agrupando lamelares y otras queratoplastias, cuyo porcentaje fue ligeramente superior, del 25% ($p = 0,628$). Las alteraciones de la epitelización y/o defectos epiteliales persistentes fueron las más frecuentes, y aparecieron precozmente en el 20,6% de las queratoplastias penetrantes (4,3% asociados a vascularización y 16,3% de forma aislada), y en el 3,3% de forma tardía. En un estudio encontraron una frecuencia de alteraciones epiteliales del 12%¹³⁶. Este tipo de alteraciones tiene gran importancia en la supervivencia, y puede comprometer la viabilidad del injerto. Es primordial su

tratamiento, incluso requiriendo un trasplante de membrana amniótica para lograr el cierre. Se llevó a cabo una cirugía de trasplante de membrana amniótica en nueve ojos del grupo de penetrantes durante el seguimiento. Hubo un caso de *melting* escleral durante el seguimiento en una paciente joven operada de queratoplastia penetrante por una ectasia tras cirugía de queratectomía fotorrefractiva (PRK), inicialmente de bajo riesgo, y que evolucionó a perforación, precisando un parche de esclera y membrana amniótica, y posteriormente reintervenida nuevamente de QPP con trasplante de membrana amniótica. Además, tres ojos tuvieron edema corneal durante el primer mes postquirúrgico, y dos ojos tuvieron seidel espontáneo en el primer día postoperatorio, autolimitado con uso de lente de contacto terapéutica, sin precisar sutura.

La **vascularización** es otra de las grandes complicaciones descritas en las queratoplastias penetrantes, presentándose en la muestra de esta tesis en un 12% de las mismas. La vascularización del rodete receptor de forma temprana, únicamente se produjo en queratoplastias penetrantes (10,9%) y no en otras técnicas. El injerto se vascularizó precozmente en cuatro queratoplastias penetrantes, tres de ellas de alto riesgo por ser retrasplantes, y un caso de bajo riesgo por queratocono. La vascularización tardía tuvo lugar en tres queratoplastias penetrantes primarias, un caso de queratopatía bullosa con LIO suturada a iris, un queratocono y un ojo con una perforación. La incidencia de vascularización en QPP reportada en Australia fue del 7,4%¹⁰⁸.

La mayoría de las **complicaciones precoces** relacionadas con las **suturas** también fueron en el grupo de penetrantes (22,8%), en 18 casos primarios y 3 retrasplantes que precisaron recambio de puntos por exposición de cabos, aflojamiento o excesiva tensión de suturas, o rotura de puntos sueltos, en algunos casos asociado a fenómeno de seidel. Cuatro QPP primarias (4,3%) presentaron seidel que requirió resutura en las primeras dos semanas del postoperatorio inmediato, representando una sexta parte de las

queratoplastias penetrantes que tuvieron complicaciones de suturas precozmente (16%). Sin embargo, el porcentaje de problemas con las suturas fue algo más alto en el grupo de lamelares (26,7%), presentándose en tres DALK y en una SALK, todas primarias. Esta mayor tasa en lamelares, a expensas de las queratoplastias lamelares anteriores (alcanzando un 44,4% en este subgrupo), puede explicarse por el menor número de casos de estas técnicas. Las diferencias en la presencia de complicaciones de suturas en el postoperatorio inmediato entre penetrantes y el resto de técnicas no fueron significativas (22,8% vs 16,7%, $p = 0,513$). Las **complicaciones de suturas a nivel tardío** fueron menos frecuentes (1,1%), únicamente en una queratoplastia penetrante primaria intervenida por un queratocono en la que fue necesario recambiar varios puntos sueltos demasiado tensos a los 4 meses de la cirugía.

En un ojo se produjo un **sangrado en cámara anterior** en el postoperatorio inmediato, en un caso de una tercera queratoplastia penetrante por leucoma corneal. La primera QPP realizada en ese ojo había sido por un absceso fúngico en un paciente operado de cirugía refractiva mediante LASIK miópico, y la segunda QPP por fracaso de la queratoplastia inicial.

El síndrome de **ojo seco** fue dos veces más frecuente en queratoplastias penetrantes que en el resto de técnicas ($p = 0,05$), probablemente debido al mayor tamaño muestral. Además, posiblemente esté sobrevalorado en la población de queratoplastias a estudio, ya que los ojos analizados en los que aparecía referencia a esta patología o a su tratamiento en las historias clínicas, son inferiores a la mitad de la población total. Únicamente en 30 ojos se describía la ausencia completa de tinción corneal con fluoresceína en la exploración y otros datos clínicos sugerentes de ojo seco, y no estaban tratados con lágrimas artificiales comerciales ni con suero autólogo.

El **glaucoma** fue predominante, y de forma significativa, en las queratoplastias penetrantes (40 ojos), mientras que únicamente se presentó en una DSAEK dentro del grupo de lamelares (43,5% vs 6,7%, $p = 0,002$). La mitad de las queratoplastias penetrantes con glaucoma (20 ojos), ya lo presentaban previamente a la cirugía de queratoplastia; de estos ojos, un 20% tenían glaucoma congénito, un 25% empeoró tras la realización del trasplante penetrante, y un 55% se mantuvo estable. Uno de los glaucomas congénitos era un ojo de la niña con dermoides corneales, que presentaba atalamia y luxación de cristalino, y era el único glaucoma congénito sin cirugía previa. De las queratoplastias penetrantes que desarrollaron una HTO y/o glaucoma tras la cirugía, un 65% fue secundario a la queratoplastia, un 30% por corticoides, y un 5% secundario a un traumatismo. Un paciente operado por tercera vez de una queratoplastia penetrante, tras fracaso de la queratoplastia previa, desarrolló un glaucoma traumático, ya que la patología original había sido un traumatismo; 8 años antes se había realizado la primera QPP por este motivo, junto con cirugía de catarata traumática con implante de LIO de apoyo angular en cámara anterior, y a los 5 años se realizó la segunda QPP por rechazo. Requirieron cirugía filtrante (válvula de Ahmed) diez ojos (11%) durante el período de seguimiento; siete casos ya estaban operados previamente a la realización de la queratoplastia penetrante (7,7%). Foulks encontró una frecuencia de glaucoma crónico postoperatorio tras cirugía de queratoplastia penetrante del 18%, y un 2% de glaucoma por cierre angular, favorecido por existencia previa de glaucoma o afaquia. Además, la tensión ocular se elevó en el postoperatorio inmediato en el 9%^{3,163}. En una serie a largo plazo de QPP en queratocono, la incidencia de glaucoma de ángulo abierto fue del 5,3%, requiriendo trabeculectomía un tercio de los casos¹²¹. En el Instituto Oftalmológico Wills, se realizaron 16 cirugías filtrantes, 8 implantes valvulares y 8 trabeculectomías, en el mismo acto quirúrgico de una queratoplastia penetrante durante el período 2001-2005¹⁰⁵.

En Etiopía, la incidencia de glaucoma en QPP fue del 30%, y fue similar para todas las indicaciones de queratoplastia¹²⁰. En un estudio realizado en el Norte de la India, en queratoplastias penetrantes terapéuticas, observaron que el glaucoma secundario fue más frecuente en injertos de mayor tamaño (33,33% en 9-11 mm y 47,61% en > 11mm), que en aquellos de menor tamaño (8,9% en < 9 mm, $p < 0,001$)¹²⁵. En un estudio realizado en Francia, la frecuencia de hipertensión ocular en QPP fue muy superior a otros estudios, alcanzando el 68%¹³⁶, pero el mismo grupo describió una frecuencia del 26% en un estudio posterior¹³⁵. En Australia, un 15,3% de las QPP presentaron hipertensión intraocular en algún momento del postoperatorio, y en un 20% de las mismas fue necesario realizar una cirugía de glaucoma (40% trabeculectomía, 24% implante valvular, 9% otros procedimientos, 7% miscelánea, 19% no especificado)¹⁰⁸.

La presencia de **catarata** fue similar en queratoplastias penetrantes y en las demás técnicas. Dado que la primera causa de indicación de queratoplastia penetrante fue la queratopatía bullosa, el 57% de los ojos ya estaban operados previamente, y casi un 9% se operó junto con el trasplante corneal. La mayoría de los casos que la desarrollaron a lo largo del tiempo fueron intervenidos, por lo que, al final del seguimiento, solamente el 10% de este grupo presentaba catarata.

Dentro de las **complicaciones del polo posterior** de las queratoplastias penetrantes, lo más frecuente fueron hallazgos por miopía elevada, principalmente maculopatía de Fuchs (5,4%). Tres ojos tuvieron complicaciones relacionadas con el desprendimiento de retina durante el seguimiento (3,2%). Dos de ellos presentaron desprendimiento de retina y fueron intervenidos, una QPP primaria por queratopatía bullosa a los dos meses, y una QPP primaria por un leucoma secundario a un glaucoma congénito a los seis meses de la queratoplastia, respectivamente. Este último caso evolucionó a *ptisis bulbi*. Otro paciente era un miope magno con queratopatía bullosa, ya

intervenido previamente de un desprendimiento de retina con cerclaje, que presentó exposición del mismo durante el seguimiento. Una QPP primaria por queratocono tuvo un traumatismo a los cinco años con luxación de la lente Artisan a vítreo, coincidiendo con el final del seguimiento en el momento de revisar la historia clínica correspondiente. A nivel de la coroides, presentaron desprendimientos coroides serosos un ojo afáquico intervenido de queratoplastia penetrante tras un traumatismo ocular perforante, y otro ojo reintervenido tras fracaso de la QPP previa por glaucoma, ya operado de trabeculectomía y válvula de Ahmed. Un ojo con glaucoma congénito intervenido por segunda ocasión, presentó vascularización retrolental, y fue necesaria una vitrectomía a los diez meses.

En esta tesis, las **complicaciones infecciosas** en queratoplastias penetrantes fueron poco frecuentes (tres ojos, 3,3%). En un ojo con antecedentes de causticación intervenido de queratoplastia penetrante por perforación de un descematocele sobre una úlcera infecciosa, se produjo una queratitis herpética durante el seguimiento *de novo* (0,9%). Se produjo un absceso corneal con infiltrados satélites de bordes plumosos en una queratoplastia penetrante, un año y dos meses después de la cirugía. Se trataba de la segunda queratoplastia penetrante realizada en ese ojo, por rechazo de la previa inicialmente realizada por una degeneración lipoidea. El cultivo del humor acuoso fue positivo para *Moraxella sp*, y del exudado corneal se aisló *S. epidermidis*, siendo negativo para hongos en muestras tanto de superficie ocular como de humor acuoso. Ante la mala evolución con colirios de antibióticos reforzados (vancomicina y ceftazidima), y la alta sospecha clínica de etiología fúngica a pesar de cultivos reiteradamente negativos, se realizó una inyección intracorneal de anfotericina B y posteriormente tratamiento con colirio de voriconazol al 1%, durante 5 meses. Dado que los cultivos para hongos eran negativos, se hizo una biopsia corneal con resultado anatomo-patológico de queratitis fúngica con aislamiento de esporas en la tinción con plata-metenamina (tinción de

Gomori-Grocott). Posteriormente, evolucionó a queratitis purulenta con aislamiento de *Propionibacterium acnes* en exudado corneal, con una agudeza visual de cuenta dedos. Además, había presentado un primer episodio de rechazo endotelial a los 5 meses, reversible con tratamiento corticoideo tópico y subconjuntival, y un segundo episodio de rechazo a los 15 meses no reversible, con una agudeza visual de movimiento de manos. Fue de nuevo retrasplantado 3 años después de la queratoplastia realizada en el período inicial.

Hubo un único caso de sospecha de endoftalmitis infecciosa (1,1%) en una queratoplastia penetrante primaria por queratocono avanzado con *hidrops* y leucoma corneal, a los dos meses y medio de la cirugía. Se presentó con úlcera corneal e hipopion, tratada con colirios e inyecciones intravítreas de antibióticos reforzados (vancomicina y ceftazidima) durante 2 semanas, y posteriormente colirio de ofloxacino tópico, con buena evolución y agudeza visual de 0,16. No se aislaron microorganismos por muestra insuficiente de humor acuoso. Al mes aproximadamente del episodio de endoftalmitis aguda, tuvo un episodio de rechazo epitelial, que no se resolvió con corticoides tópicos, y evolucionó a rechazo crónico con visión final de percepción de luz.

En estudios en países no industrializados como Etiopía, la causa más frecuente de complicaciones postoperatorias en QPP fue la queratitis infecciosa (32%), seguido del glaucoma secundario (30%), y el rechazo endotelial (26%). En este estudio la tasa de endoftalmitis fue del 7%. Los ojos con indicación de queratoplastia por úlcera infecciosa activa, perforación o quemadura, tuvieron mayor riesgo de queratitis infecciosa ($p = 0,04$) y endoftalmitis ($p < 0,001$)¹²⁰. En un estudio europeo realizado en Francia, la tasa de queratitis infecciosa fue del 6-7%^{135,136}. En Australia, un 2,8% de las QPP presentaron queratitis microbiana y/o absceso de las suturas¹⁰⁸.

5.2. Complicaciones de las queratoplastias lamelares posteriores

En cuanto a las complicaciones propias de las queratoplastias lamelares posteriores o endoteliales, el **desprendimiento y/o dislocación del injerto** es el principal evento adverso en la DSAEK y DMEK, con tasas variables entre 4-50% y del 4,4-74%, respectivamente, con influencia reseñable de la experiencia del cirujano^{45-47,50,149,164,165}. A pesar de la pequeña proporción de DSAEK realizadas en la muestra, el porcentaje de luxación fue muy alto, del 71,4% (5 de 7 casos), y condujo al fracaso primario del injerto. Todos los casos fueron tratados con inyección de gas SF₆ en cámara anterior en el postoperatorio inmediato, antes del primer mes, sin éxito. Es importante recalcar que se trataba de las primeras cirugías de DSAEK realizadas en el centro hospitalario de la muestra, lo que puede justificar la elevada proporción de fracaso, al situarse al inicio de la curva de aprendizaje de los cirujanos.

En una revisión sistemática de DSAEK del 2012 publicada por autores españoles, se encontró una tasa de dislocación-desprendimiento del injerto del 1,5-23%, siendo superior en pacientes con fracaso previo de QPP y reintervenidos con DSAEK (31%), y en pacientes operados previamente de glaucoma (tasa de dislocación del 9% frente a no operados del 2%, $p = 0,008$), especialmente aquellos con dispositivo de drenaje de glaucoma (67% vs 24%, $p = 0,009$)¹²⁸. Otra revisión de la Academia Americana de Oftalmología del 2009 publicó una tasa media de dislocación del injerto endotelial del 14,5%, con rango entre 0 y 82%, y fueron reportadas en 29 de 34 estudios incluidos en la revisión. En cinco estudios incluidos en la revisión, la tasa fue del 5% o inferior, y en ocho estudios del 20% o superior¹²⁶. En dos revisiones de queratoplastias lamelares de los años 2012 y 2013, se reportan tasas muy variables de dislocación tras DSAEK, entre 1% y 82%^{131,132}. La tasa de desprendimiento del injerto en DSAEK en el grupo de Price es del 10%¹⁴⁵. En el de Melles, la tasa de desprendimiento en DMEK es del 4%^{132,144}.

Se puede reducir el número de dislocaciones manteniendo prolongadamente al paciente en decúbito supino en el postoperatorio inmediato, con la burbuja de aire rellenando la cámara anterior al completo, y además realizando un barrido de la superficie ocular para reducir el fluido en la interfase, raspado periférico, y realizando incisiones perforantes^{46,47,50,131,132}.

Tasas reportadas de **fracaso primario** con injerto bien adherido oscilan entre 0-12%¹²⁸, y 0-29%, con una media del 5%^{126,131,132}. En el Hospital Clínico San Carlos, no hubo fracasos primarios de estas características, ya que todos los fracasos fueron por dislocación del injerto, y no hubo fracasos con el injerto adherido. Generalmente se considera que se produce un fracaso primario en estas circunstancias por un excesivo trauma endotelial durante el procedimiento quirúrgico, muchas veces asociado a una menor experiencia quirúrgica del cirujano, pero también puede producirse debido a un fallo endotelial primario del donante¹²⁶. El fracaso primario se puede relacionar con la técnica quirúrgica, experiencia del cirujano y grado de complejidad.

Intraoperatoriamente, se puede producir complicaciones al preparar el injerto endotelial, como perforaciones superficiales (ojales) o profundas, o una trepanación no centrada. La descemetorrexis también puede dar problemas si no se realiza completamente o migran fragmentos, y se puede presentar un colapso de la cámara anterior durante este paso quirúrgico. En las historias clínicas de los casos pertenecientes a la muestra, no se encontraron datos con referencia a este tipo de complicaciones.

Como se ha mencionado anteriormente, un ojo intervenido mediante DSAEK desarrolló un **glaucoma** secundario a la cirugía, y precisó un implante de válvula de Ahmed durante el seguimiento (14,3% de las DSAEK, 6,7% del grupo de lamelares). Tras la cirugía de derivación, tuvo un **desprendimiento coroideo**, que se resolvió con tratamiento médico. Se trataba de un ojo intervenido por queratopatía bullosa

pseudofáquica con LIO en saco capsular, con diagnóstico previo de distrofia endotelial de Fuchs descompensada tras la cirugía de catarata. Otro mecanismo por el que se puede producir glaucoma en casos de DSAEK es por bloqueo pupilar por la burbuja de aire en el postoperatorio inmediato, con incidencias reportadas entre el 0,1% y 9,5%¹³¹, sin presentarse este mecanismo en ningún ojo de la muestra. Las tasas de glaucoma iatrogénico publicadas en DSEK oscilan entre 0% y 15%, con una media del 3%¹²⁶. Para la DMEK, el porcentaje de glaucoma reportado es del 6,5%, incluyendo un 2,5% con empeoramiento de un glaucoma previo y un 4% *de novo*. De los casos con aumento de la presión intraocular tras la cirugía, un 2% fue por cierre angular inducido por la burbuja de aire, un 0,7% por respuesta a corticoides, un 0,4% por sinequias anteriores y un 0,7% sin causa detectable. Un 0,7% requirió cirugía de glaucoma^{132,166}.

Las **complicaciones** a nivel de la **superficie ocular** son, en general, excepcionales en las queratoplastias endoteliales, ya que las incisiones son pequeñas y el epitelio receptor no se recambia. El mismo caso que desarrolló glaucoma en la muestra, presentó en el postoperatorio inmediato edema del injerto (originalmente presentaba un Fuchs descompensado tras facoemulsificación), que se resolvió sin desarrollar fracaso primario, y posteriormente desarrolló una queratopatía en banda, aunque la supervivencia alcanzó los 36 meses.

No hubo ningún caso de **complicaciones infecciosas** en ojos intervenidos de DSAEK en esta muestra.

5.3. Complicaciones de las queratoplastias lamelares anteriores

5.3.1. Queratoplastia lamelar superficial anterior

En la muestra de esta tesis no se encontró descrita ninguna **complicación intraquirúrgica** en las historias clínicas de las cirugías de queratoplastia lamelar superficial anterior (SALK), pero se produjo un **desprendimiento** precoz del **injerto** en una de las tres cirugías realizadas por infiltrados corneales postvirales (33,3%), por una disparidad entre el tamaño del injerto y el receptor, siendo el primero demasiado pequeño (2 mm más pequeño, 7 mm de diámetro donante frente a 9 mm en el receptor). En la preparación del injerto lamelar superficial anterior y del receptor, pueden producirse alteraciones en la regularidad y espesor del lenticulo de SALK, corte incompleto o lecho receptor irregular y/o descentrado, y desproporción de tamaños entre donante y receptor, como se ha mencionado.

Las complicaciones de las **suturas** son similares a las de la queratoplastia penetrante, así como alteraciones de la **superficie** como retrasos de la epitelización y defectos epiteliales persistentes, úlceras o epiteliopatía. En uno de los tres ojos de la muestra intervenidos mediante SALK, por una degeneración nodular de Salzmann, fue necesario retirar un punto flojo a las dos semanas, pero no hubo alteraciones relacionadas con las suturas posteriormente en el seguimiento, ni problemas a nivel del epitelio en ningún ojo.

Alteraciones propias de la existencia de una **interfase** donante-receptor, son la infección o inflamación estéril, presencia de opacidades, e invasión neovascular o epitelial de la misma. No se produjeron complicaciones a nivel de la interfase en los ojos de la muestra, ni ninguna **complicación de tipo infeccioso**.

5.3.2. Queratoplastia lamelar anterior profunda

La complicación más común de la queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK), es la **microperforación o perforación de la membrana de Descemet (MD)**, con necesidad de reconversión de la cirugía a una queratoplastia penetrante, con tasas descritas entre 2,5 y 39,2%^{22,50,130,135,151-154,167-170}. En una revisión de la AAO, la tasa de perforación de la MD fue del 11,7%¹³⁴, y en un estudio retrospectivo realizado en Francia del 9,6%¹³⁵. La ruptura de la lámina posterior se puede producir en cualquiera de los pasos de la cirugía, bien durante la trepanación, al introducir la cánula o aguja en estroma profundo para formar la “*big-bubble*”, al realizar la disección manual lamelar, o durante la sutura del injerto. La variabilidad en esta tasa se asocia a la experiencia del cirujano, el tipo de técnica de disección, y el motivo de indicación de DALK, ya que el queratocono presenta una mayor predisposición^{130,170}. La disección manual asocia la mayor incidencia de microperforación (26,3%), frente a la “*big-bubble*” que presenta la más baja (5,48%)¹³⁰. Otras técnicas como hidrodelaminación y viscodisección también tienen baja incidencia (7,3% y 8,3%, respectivamente)^{130,171}. En la muestra estudiada del Hospital Clínico San Carlos no hubo ningún caso de perforación con reconversión, pero podría ser un dato no descrito en la historia clínica si inicialmente estaba planificada la realización de una DALK, pero, en el caso de producirse la reconversión, quedó registrada como queratoplastia penetrante en la historia.

Otras complicaciones en la cirugía de DALK están relacionadas con la técnica de “*big-bubble*”, bien por falta de formación adecuada de la burbuja, o alteraciones en su formación. También se puede presentar una disparidad entre la curvatura del injerto donante y el receptor. El paso de aire a cámara anterior puede producir un bloqueo pupilar, que en casos severos puede llevar al **síndrome de Urrets-Zavalía**, complicación grave pero poco frecuente, con midriasis parálitica por isquemia iridiana, sinequias periféricas

anteriores y *glaukomflecken*. No se presentó ninguna de estas complicaciones en la muestra.

Dentro de las complicaciones postoperatorias propias de la técnica de DALK, se puede encontrar la formación de una **doble cámara anterior** por presencia de líquido en la interfase entre el estroma donante y el complejo capa predescemética de Dua-membrana de Descemet, o un desprendimiento de la MD. Esto conlleva la necesidad de inyectar aire o gas expandible en la cámara anterior, con una tasa reportada del 2,2%, siendo la causa más frecuente de necesidad de reintervención mediante QPP en un 0,4%¹³⁴. En dos estudios encontraron que la presencia de doble cámara anterior fue del 5%, con fracaso en un 0,14% de los ojos que presentaron esta complicación¹³⁵, y del 8%, siendo la principal causa de fracaso en ALK¹³⁶. En la muestra se produjo un desprendimiento de la membrana de Descemet con evolución satisfactoria en uno de los ojos intervenidos tras tratarse con SF₆ (16,7% de las DALK).

Los problemas de la **interfase**, como la presencia de pliegues, opacidades o fibrosis, crecimiento epitelial o de neovasos, o infecciones en la misma, son poco comunes (tasas de 0,5-0,7%)¹³⁴, y en la muestra no se encontró ninguna referencia de este tipo de alteraciones en las historias clínicas.

Complicaciones comunes a la queratoplastia penetrante, tal y como se ha mencionado, son aquellas de **superficie** o relacionadas con las suturas (inflamación estéril, infección, aflojamiento o rotura, etc), y recidiva de distrofias corneales o de la ectasia. Hubo dos casos de defectos de epitelización en el postoperatorio inmediato, en un ojo con distrofia granular, y en otro ojo con queratocono. Ningún caso de DALK tuvo alteraciones de epitelización o úlceras tróficas de forma tardía, ni complicaciones infecciosas. Sí hubo un ojo que tuvo una recidiva de queratitis herpética durante el

seguimiento. En un estudio reportaron una incidencia de queratitis infecciosa en ALK del 2%¹³⁶, aunque en un estudio posterior del mismo grupo disminuyó al 1%¹³⁵.

Las complicaciones precoces de las **suturas** sí fueron frecuentes en la muestra, y se presentaron en la mitad de los ojos intervenidos mediante DALK primaria (tres ojos). Se trataba de un ojo intervenido por etiología herpética, en el que fue necesario recambiar un punto en las primeras 24 horas por seidel, asociando inyección de SF6 en cámara anterior; un ojo intervenido por queratocono en el que se cambió un punto roto a la semana; y otro ojo con distrofia de Reis-Bücklers previamente tratado años antes con una queratectomía fototerapéutica con láser excímer (PTK), en el que se retiraron dos puntos con excesiva tensión a las dos semanas. Como se ha mencionado en el apartado de complicaciones en queratoplastias penetrantes, aunque los problemas relacionados con las suturas en el postoperatorio inmediato fueron más frecuentes en queratoplastias lamelares, a expensas de lamelares anteriores, no se encontraron diferencias significativas. Potencialmente, la incidencia de complicaciones de suturas de forma tardía es inferior en DALK que en QPP, dado que se pueden retirar más precozmente^{131,134}. En la muestra hubo un ojo intervenido mediante DALK por una distrofia granular, que presentó una dehiscencia de los 180° inferiores en el momento de retirar la sutura durante el seguimiento, con desprendimiento de la membrana de Descemet. También se produjo un caso de **vascularización** tardía en una DALK primaria por queratitis herpética (16,7% de las DALK en ambos casos).

En un estudio en DALK mediante “*big-bubble*” en casos de queratocono, un 23% de los ojos presentaron **hipertensión intraocular** inducida por corticoides, y respondieron a tratamiento médico¹⁵³. En otro estudio, la incidencia de hipertensión ocular en ALK fue del 84%, y posteriormente el mismo grupo publicó una incidencia del 6%¹³⁵.

5.4. Complicaciones de otras técnicas de queratoplastia

Se presentaron **complicaciones precoces de superficie** en el 33,3%. Se produjo una vascularización precoz del injerto en dos queratoplastias lamelares periféricas (un caso de perforación, y otro de adelgazamiento periférico corneal con leucoma central, en el que se realizó una penetrante en un segundo tiempo). El injerto en la escleroqueratoplastia realizada por queratoglobo avanzado presentó edema en el primer mes postoperatorio. No se presentaron **complicaciones** a nivel de las **suturas** en ningún caso de queratoplastia lamelar periférica ni escleroqueratoplastia.

En cuanto a las **complicaciones de superficie tardías**, hubo dos casos de úlceras tróficas. El primer caso fue en un ojo con perforación secundaria a una causticación por sosa cáustica, en el que previamente se había realizado de forma urgente un injerto lamelar de esclera, y en un segundo tiempo una semana después una queratoplastia lamelar periférica. La úlcera trófica evolucionó a un leucoma corneal. El otro caso fue en el ojo intervenido mediante escleroqueratoplastia por síndrome de Lyell, y terminó perforándose y reinterviniéndose mediante una nueva escleroqueratoplastia penetrante a los tres meses de la cirugía original. La otra escleroqueratoplastia de la muestra inicial, realizada por queratoglobo avanzado, presentó una vascularización asociada a opacidad del estroma.

Una de las queratoplastias lamelares periféricas por un pterigion recidivante presentó una **hemorragia coroidea**, que se resolvió sin necesidad de cirugía.

Se describió **catarata** total durante el seguimiento en un ojo intervenido de queratoplastia lamelar periférica por perforación, y una catarata hipermadura en el ojo con queratoglobo intervenido mediante escleroqueratoplastia. En dos queratoplastias lamelares periféricas el cristalino permanecía transparente, y tres ojos estaban operados

de catarata previamente al trasplante (dos lamelares periféricas y una escleroqueratoplastia). En el resto de las historias no se encontraron datos.

6. SUPERVIVENCIA

6.1. Supervivencia global y fracaso del injerto en la muestra total de queratoplastias

La situación privilegiada inmunológica de la córnea permite obtener altas tasas de supervivencia de queratoplastias a corto y largo plazo.

El **tiempo de supervivencia medio** global de la muestra del Hospital Clínico San Carlos fue de $44,04 \pm 33,82$ meses. Aunque la supervivencia media en las técnicas diferentes a la QPP, agrupando lamelares, escleroqueratoplastias y queratoplastias lamelares periféricas, fue inferior respecto a las penetrantes, la diferencia no fue significativa ($35,04 \pm 35,64$ meses en otras técnicas y $46,44 \pm 33,10$ meses en QPP, respectivamente, $p = 0,143$). Específicamente las queratoplastias lamelares (anteriores y posteriores), tuvieron una supervivencia media similar a los trasplantes de espesor completo ($46,20 \pm 40,03$ meses).

Sin embargo, el **tiempo de supervivencia medio estimado** sí fue significativamente superior para las queratoplastias penetrantes, $70,11 \pm 4,08$ meses, en comparación con la estimada para lamelares, $53,33 \pm 11,46$ meses, y para otras técnicas, $26,86 \pm 6,04$ meses ($p = 0,017$), con un seguimiento de 96 meses. La supervivencia media estimada global para todas las queratoplastias fue de $66,64 \pm 3,83$ meses.

La proporción de injertos que permanecieron transparentes a corto y medio plazo fue superior al 87%. El 11,2% de las queratoplastias totales fracasaron en el primer año, con el 88,8% transparentes al año de la cirugía. El porcentaje de fracasos alcanzó el 12,2% en el segundo año, con el 87,8% de injertos transparentes a los dos años de la cirugía. No

se encontraron diferencias en el porcentaje de injertos penetrantes transparentes frente a injertos intervenidos mediante las demás técnicas, ni al año ($p = 0,147$) ni a los 2 años del seguimiento ($p = 0,181$). Todos los injertos lamelares que no presentaron un fracaso primario permanecieron transparentes en dichos tiempos, y los fracasos primarios fueron reintervenidos antes del primer año. Las escleroqueratoplastias y queratoplastias lamelares periféricas que presentaron fracaso antes del primer año fueron también reintervenidas. A largo plazo, el 67% de injertos totales de la muestra permanecieron transparentes a los 5 años, y el 33% fracasaron.

El **porcentaje de fracaso global del injerto**, por cualquier causa, al final del seguimiento en la muestra de queratoplastias de esta tesis fue de 34,5%, siendo inferior en queratoplastias penetrantes, con un 31,5% de injertos fracasados, frente a técnicas lamelares (46,7%) y otras técnicas (44,4%, $p = 0,017$). Este porcentaje de fracaso difiere con lo publicado en la literatura, donde las técnicas lamelares progresivamente han ido relegando a la queratoplastia penetrante, entre otros motivos, por menor incidencia de fracaso y de rechazo^{135,136,140}. Un meta-análisis del riesgo de fracaso de QPP frente a queratoplastia lamelar reflejó un riesgo de fracaso de QPP significativamente superior al de las lamelares (OR de fracaso 2,51, IC 95% 1,08–5,86, $p = 0,000$). Para los autores, el tiempo de seguimiento puede ser un factor importante en los resultados obtenidos, ya que las QPP se siguieron significativamente durante más tiempo, 9 meses más de media que las lamelares, por lo que un período de seguimiento mayor podría explicar en parte la mayor tasa de fracaso (y rechazo) de las queratoplastias penetrantes¹⁴⁰. En la muestra de la presente tesis, el seguimiento fue similar en penetrantes y lamelares, siendo significativamente más corto en el resto de técnicas, escleroqueratoplastia y queratoplastias lamelares periféricas ($p = 0,017$).

La **probabilidad o tasa de supervivencia** estimada mediante curvas de Kaplan-Meier en la muestra a corto y medio plazo, fue del 91%, del 85% y del 73% a los 6, 12 y 24 meses respectivamente, siendo algo superior para el grupo de penetrantes (98%, 90% y 77%, respectivamente). La tasa de supervivencia encontrada a largo plazo en esta tesis fue inferior que lo reportado por la mayoría de referencias bibliográficas, siendo del 64% a los 5 años. Podría explicarse por varios factores, entre ellos el menor tamaño muestral, la pérdida de datos al tratarse de un estudio retrospectivo, el menor número de registros completos durante 5 años de seguimiento, y la variabilidad en la recogida de los datos de las historias clínicas por diferentes cirujanos. Además, la supervivencia global calculada para la muestra incluye tanto queratoplastias primarias como reintervenciones, y diferentes técnicas quirúrgicas. La mayoría de estudios de supervivencia a largo plazo se encuentran realizados sobre queratoplastias penetrantes.

El hallazgo de una supervivencia mayor en queratoplastias penetrantes en la muestra del Hospital Clínico San Carlos, con menor proporción de fracasos por cualquier motivo, y una mayor probabilidad de supervivencia y supervivencia media estimada, se encuentra limitado principalmente por la diferencia de tamaños de los diferentes grupos, con un menor tamaño muestral de las técnicas diferentes a la queratoplastia penetrante en la población de estudio. Además, el porcentaje de fracaso primario de queratoplastias lamelares de la muestra (37,5%), fundamentalmente endoteliales (71,4%), es muy superior a las series publicadas más actuales, ya que el período de tiempo del estudio coincidió con el comienzo de la implantación de dichas técnicas (años 2006-2007), y por tanto con el inicio de la curva de aprendizaje de los cirujanos. En este período de tiempo, la queratoplastia penetrante era la técnica de elección al realizar una queratoplastia. Según el informe del año 2007 del registro de trasplantes corneales australiano, con una base de datos de más de 18.000 injertos y un período de seguimiento de 20 años, también la

probabilidad de supervivencia fue inferior para lamelares que para penetrantes. La probabilidad de supervivencia de las queratoplastias lamelares (anteriores y posteriores), según este informe, fue del 80% al año y del 69% a los 5 años, con una supervivencia media de $11,36 \pm 0,64$ años, frente a un 87% y 73%, respectivamente, en queratoplastias penetrantes, y supervivencia media de $12,41 \pm 0,15$ años. La supervivencia a largo plazo a 10 años fue del 56% en lamelares y del 62% en penetrantes, y a 15 años del 50% en penetrantes, no estando disponible la estimación en lamelares¹⁰⁸. Hay que tener en cuenta que la fecha de publicación también coincide con el inicio del progresivo cambio hacia las técnicas lamelares, al igual que en esta tesis.

La principal **causa de fracaso** en la muestra fue el rechazo inmune, responsable del fracaso del 15% de los injertos de la muestra (43,6% de los casos de fracaso), pero globalmente otros motivos diferentes al rechazo (descompensación por glaucoma o uveítis, fracaso endotelial, leucomas, fracaso primario) fueron responsables de más de la mitad de los casos de fracaso (56,4%), produciendo el fracaso del 19,5% de los injertos. El fracaso primario se presentó en el 6,2% de la muestra, como se ha comentado, en ninguna de las queratoplastias penetrantes.

6.2. Supervivencia en queratoplastias penetrantes

6.2.1. Tasa de supervivencia

Como se ha mencionado, el tiempo medio de supervivencia de las queratoplastias penetrantes realizadas en el Hospital Clínico San Carlos durante los años 2006 y 2007, fue algo menos de cuatro años (3,83 años, 46 meses), y la supervivencia media estimada en el modelo fue de casi seis años (5,84 años, 70,11 meses), con un seguimiento a 96 meses. Al final del seguimiento fracasaron el 31,5% de las queratoplastias penetrantes.

En otros estudios, la tasa de fracaso global descrita ha sido menor que la tasa de fracaso en esta tesis, desde un 10%⁹⁷ a un 21,7%¹⁰⁸.

La probabilidad de supervivencia a los 6 meses fue del 98%, al año del 90% y a los 2 años del 77%, coincidiendo con tasas publicadas en la literatura del 87% y 90% en el primer año^{51,108}. En un estudio realizado en Etiopía, las tasas de supervivencia también fueron similares a las encontradas en esta tesis, siendo del 95%, 89%, y 80%, a los 6, 12 y 24 meses, respectivamente¹²⁰.

La probabilidad de supervivencia a largo plazo de las queratoplastias penetrantes de esta tesis fue del 68% a los 5 años, ligeramente inferior a la encontrada en el informe australiano del 2007, donde fue del 73% a los 5 años, y del 62% a los 10 años. En otros estudios a largo plazo, se han encontrado tasas de supervivencia en queratoplastias penetrantes más elevadas, del 88-90%^{50,51,97,121} y del 82%⁹⁷, a los 5 y 10 años, respectivamente. A los 15 años, las tasas reportadas se encuentran alrededor del 50-55%^{108,51}.

El tiempo de seguimiento y momento de realización del trasplante, puede influir en las tasas de supervivencia publicadas. Con 18 años de seguimiento, la supervivencia de queratoplastias penetrantes reportada en Australia fue del 87% durante el primer año, siendo del 90% para aquellas realizadas en el período 2001-2006, y por tanto con un menor seguimiento, del 85-86% para las realizadas entre 1985 y 1996, y del 88% para aquellas de 1997-2000. En la supervivencia a largo plazo se encontraron diferencias muy llamativas, con una probabilidad de supervivencia a 5 años en torno al 70-75% para los períodos 1985-1988, 1989-1992, 1993-1996 y 1997-2000, y siendo del 38% para las realizadas entre 2001 y 2006. La supervivencia media en este último período de tiempo fue de 4,25 años, similar a los 3,83 años de las QPP realizadas entre 2006 y 2007 en el Hospital Clínico San Carlos, y fue progresivamente mayor cuando más antiguo era el

trasplante, 12,88 años para las QPP realizadas en 1985-1988, 11,27 años en 1989-1992, 8,73 años en 1993-1996, y 6,36 años en 1997-2000 ($p < 0,00001$)¹⁰⁸.

Respecto al período de tiempo de mayor riesgo de fracaso, en las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, se observó que el mayor número de fracasos en la muestra tuvo lugar durante los primeros 24 meses de seguimiento, que es el punto de tiempo hasta el que se produce el mayor descenso en la curva, para luego mantenerse o descender gradualmente. Este hallazgo se puede explicar correlacionado con los resultados publicados en un estudio de supervivencia en queratoplastias penetrantes, que presentaba tasas de fracaso más altas durante los 2 primeros años, para posteriormente mantenerse constantes hasta los 10 años de seguimiento (aproximadamente un riesgo de fracaso del 1,9% anual desde el tercer al décimo año postoperatorio)⁹⁷. En esta tesis no fue posible calcular la tasa de fracaso a lo largo del tiempo, ya que no se disponía de todos los datos necesarios por ser un estudio retrospectivo.

6.2.2. Causas de fracaso en queratoplastias penetrantes

Dentro de los motivos de fracaso del injerto corneal, globalmente el **rechazo inmune** supone la causa más frecuente de fracaso^{51,91,108,172-174}. Acorde a ello, la principal causa de fracaso en el grupo de penetrantes de la muestra fue el rechazo, que fue responsable del fracaso en el 19,1% de las QPP (60,7% de los fracasos), frente a otras causas que produjeron fracaso en el 12,4% (39,3% de los fracasos). Por el contrario, en el grupo de lamelares y en el de otras técnicas, todos los fracasos fueron por causas diferentes al rechazo. Este dato coincide con lo publicado sobre la mayor tasa de rechazo en queratoplastias penetrantes, puesto que el trasplante de todas las capas y del endotelio supone el mayor riesgo de rechazo inmune. En un estudio de supervivencia australiano, la tasa de fracaso atribuida al rechazo irreversible en QPP fue del 30%, frente a un 2% en

DALK, y un 12% en queratoplastias endoteliales¹³⁸. También en Australia en un estudio más antiguo, la incidencia de fracaso por rechazo en QPP fue del 31%¹⁰⁸.

Entre las demás causas que produjeron fracaso en queratoplastias penetrantes, el **fracaso endotelial no inmune** se presentó en un 4,5% de queratoplastias penetrantes, cuya indicación había sido una queratopatía bullosa pseudofáquica, y en un 7,9% que tuvieron descompensación por glaucoma o panuveítis. La frecuencia en los casos de queratopatía bullosa fue igual para ojos con lente de cámara anterior que de cámara posterior. Se sabe que la pérdida de células endoteliales se produce más rápidamente en queratoplastias que en ojos normales^{97,175-177}, pudiendo conducir a un fracaso endotelial. En algunos estudios de supervivencia de QPP a largo plazo, el fracaso endotelial fue ligeramente más frecuente que el rechazo inmune como causa de fracaso del injerto, suponiendo el 29% de todos los injertos fallidos, frente a un 27% de fracasos por rechazo⁹⁷. En queratoplastias penetrantes por queratocono se ha descrito a largo plazo un porcentaje de fracaso no inmune del 2,7%¹²¹. El fracaso endotelial como causa de fracaso en queratoplastias penetrantes reportado en el informe del Registro Australiano del 2007 fue del 21%, con una tasa de fracaso primario del 1%¹⁰⁸. No hubo ningún caso de fracaso primario en queratoplastias penetrantes en la muestra, dentro del primer mes del postoperatorio.

6.2.3. Factores de riesgo de fracaso del injerto en queratoplastias penetrantes

Se analizaron los **factores** que pudiesen influir en el fracaso y la supervivencia de queratoplastias penetrantes, encontrándose diferencias significativas respecto al motivo de indicación del trasplante, grupo de riesgo, número de queratoplastias realizadas previamente, tamaño del injerto donante, edad del receptor, estado del cristalino al final del seguimiento y localización de la LIO, complicaciones de superficie precoces y tardías,

presencia de vascularización, glaucoma, y presencia y tipo de rechazo durante el primer episodio, así como su respuesta al tratamiento.

A. Indicación de queratoplastia

El motivo de indicación de queratoplastia penetrante demostró una influencia significativa en la probabilidad de supervivencia del injerto, tanto según el diagnóstico actual de la queratoplastia de estudio, como el diagnóstico original o patología de base, y la causa de retrasplante ($p < 0,05$).

Las indicaciones con mayor porcentaje de fracasos en la muestra fueron los retrasplantes (63,2%), seguidos de los ojos con descompensación corneal (50%, fundamentalmente casos de glaucoma congénito). No hubo fracasos en los ojos intervenidos por perforación o traumatismo. En un estudio etíope con seguimiento medio de 37 meses en el tiempo, la peor supervivencia fue también para las reintervenciones de queratoplastias penetrantes, con una probabilidad de supervivencia a los 2 años del 56%¹²⁰. En esta tesis, la tasa de supervivencia de los retrasplantes penetrantes al año fue del 94%, y a los 2 años bajó al 61%, y a los 4 años al 31% ($p = 0,023$).

También la supervivencia estimada presentó diferencias según el motivo de reintervención. En retrasplantes indicados por rechazo y/o descompensación fue significativamente inferior que por cualquier otro motivo ($29,49 \pm 5,71$ meses, IC 95% 18,31-40,68, $p = 0,009$), y la probabilidad de supervivencia a los 2 años fue del 52%. Los casos indicados por trauma en la queratoplastia previa (77 meses, IC 95% 77-77), y por otras razones no especificadas ($64,33 \pm 20,14$ meses, IC 95% 24,86-103,81), fue más similar a las queratoplastias penetrantes primarias ($77,20 \pm 4,24$ meses, IC 95% 68,88-85,51). El riesgo de fracaso de retrasplantes penetrantes indicados por rechazo o

descompensación fue casi 6 veces superior que en queratoplastias penetrantes primarias (HR 5,76, IC 95% 2,474-13,394, $p < 0,001$).

Determinadas categorías de indicación de queratoplastia tienen publicadas tasas de supervivencia más altas, como el queratocono^{97,108,120,121,178-182}, lo cual puede explicar el bajo porcentaje de fracasos en esta categoría diagnóstica encontrado en la muestra de esta tesis (6,7%). En nuestra muestra, la supervivencia media estimada para QPP primarias por ectasia corneal (todos los casos de queratocono excepto una ectasia tras cirugía refractiva) fue de casi 7 años y medio ($89,87 \pm 5,93$ meses, IC 95% 78,25-101-48, con seguimiento de 96 meses). El riesgo de fracaso fue casi 5 veces inferior a los ojos con queratopatía bullosa (HR de 0,17 según patología original, IC 95% 0,021-1,374, $p = 0,096$, y HR de 0,16 en queratoplastias primarias, IC 95% 0,162-1,325, $p = 0,09$). Se han encontrado supervivencias de queratoplastias primarias por queratocono del 100% a los 2 años¹²⁰, y del 90% a los 5 años³. La supervivencia estimada reportada a 5 años en queratoplastias penetrantes primarias por queratocono ha sido del 97%⁹⁷, a 10 años del 92%⁹⁷, a los 20 años del 93,7%¹²¹, y a 25 años del 85,4%¹²¹. La tasa de recurrencia estimada del queratocono descrita es del 7,1% y del 11,7%, a 20 y 25 años, respectivamente, con una recurrencia real del 5,4% de los casos, de media a los 17,9 años¹²¹. El porcentaje de fracasos en este mismo estudio fue del 6,3%, similar al encontrado en esta tesis, y de media tuvo lugar a los 12,6 años¹²¹. También, se ha reportado que las queratoplastias penetrantes primarias por queratocono tienen mayor probabilidad de responder al tratamiento de un rechazo, y por tanto a no fracasar (21% de resolución frente a 8% de fracaso por rechazo, $p = 0,04$)¹²⁴.

Las queratoplastias penetrantes con patología de base por descompensación corneal / opacidades tuvieron significativamente mayor frecuencia de fracaso global, con un 56,2% de fracasos, y fue la categoría diagnóstica con la menor supervivencia media

estimada ($44,50 \pm 9,66$ meses, IC 95% 25,57-63,44, $p = 0,038$), probablemente debido al riesgo de fracaso elevado de los ojos con glaucoma y uveítis que tuvieron descompensación. El riesgo de fracaso fue dos veces superior a los ojos originalmente con queratopatía bullosa (HR 2,29, IC 95% 0,851-6,181, $p = 0,10$). La tasa de supervivencia al año fue del 79%, a los dos años del 55%, y a los cuatro del 32%. En queratoplastias primarias con este diagnóstico, el HR de fracaso fue 1,43 veces superior a queratoplastias primarias por queratopatía bullosa (IC 95% 0,416-4,928, $p = 0,57$). La tasa de supervivencia al año fue del 63% y a los cuatro años del 50%.

Los ojos con diagnóstico inicial de herpes, a pesar de presentar un 41,7% de fracasos, tuvieron una supervivencia media de estimada de $70,70 \pm 8,18$ meses (IC 95% 54,68-86,72), y una probabilidad de supervivencia alta, al año del 92% y a los dos años del 83%. En el caso de queratoplastias penetrantes primarias por herpes, el porcentaje de fracaso fue del 12,5%. Según los datos del registro australiano, la supervivencia fue peor para los casos con queratitis herpética activa, tanto VHS como VVZ, respecto a leucomas postherpéticos ($p < 0,00001$). La probabilidad de supervivencia en leucomas postherpéticos fue del 89% al año y del 81% a los dos años¹⁰⁸, de forma similar a la obtenida en esta tesis, donde todas las QPP fueron por leucomas inactivos.

B. Grupo de riesgo

Las tasas de supervivencia son variables según las características de cada trasplante, siendo inferiores en los casos de **alto riesgo** (con vascularización estromal de al menos dos cuadrantes, inflamación, y/o historia previa de fracaso de un injerto). La tasa de supervivencia en alto riesgo reportada varía entre 60-90%^{91,173,174,183,184}, e incluso por debajo del 35% a los 5 años⁵¹. Las queratoplastias primarias de bajo riesgo sin

vascularización tienen la mejor tasa de supervivencia, por encima del 90% a los 2 años^{61,91}, así como la menor tasa de rechazo (11-18%)^{60,92,185}.

El grupo de riesgo se asoció significativamente a un mayor riesgo de fracaso en la muestra de penetrantes (X^2 6,021, $p = 0,05$). El riesgo de fracaso fue superior en queratoplastias penetrantes de medio y alto riesgo, pero en el análisis multivariante solamente fue significativo para las de riesgo alto, con casi 3 veces más riesgo de fracaso que los ojos de riesgo bajo (HR de 2,72, IC 95% 1,174-6,318, $p = 0,02$). En casos de riesgo medio, el riesgo fue algo más del doble (HR de 2,22, IC 95% 0,743-6,636, $p = 0,15$). No se encontraron diferencias en la supervivencia estimada por grupo de riesgo, aunque fue superior en casos de bajo riesgo que casos de riesgo medio y alto (probabilidad de supervivencia a los 2 años del 83%, 64% y 73%, respectivamente, y supervivencia media estimada de casi 80 meses frente a 58-59 meses, $p = 0,132$), acorde a lo reportado en la literatura.

C. Número de queratoplastia

La existencia de un **injerto previo fracasado** supone un factor predictor del riesgo de fracaso¹⁷². Los casos reintervenidos presentan en general una menor supervivencia, con tasas publicadas a los 2 años del 56%¹²⁰, a los 5 años del 53%, y a los 10 años del 41%⁹⁷. El tiempo de supervivencia estimada encontrada en las queratoplastias penetrantes de la muestra decreció progresiva y significativamente con el número de retrasplantes a partir de la segunda queratoplastia, desde $77,2 \pm 4,24$ meses en queratoplastias penetrantes primarias (IC 95% 68,88-85,51), hasta 18 ± 7 meses en la cuarta queratoplastia (IC 95% 4,28-31,72, $p = 0,032$). La probabilidad de supervivencia de las queratoplastias penetrantes primarias fue del 87% al año, del 81% a los 2 años, y del 79% a los 4 años, frente a un 70%, 58% y 29%, respectivamente, en ojos intervenidos

una vez ($p = 0,032$). Según el registro australiano, la probabilidad de supervivencia en QPP primarias fue del 89% al año y del 78% a los 5 años, frente al 78% y 56%, respectivamente, en las segundas QPP, y fue disminuyendo con el número de injertos ($p < 0,0001$)¹⁰⁸. En estudios a largo plazo, los retrasplantes tuvieron las tasas más altas de fracaso (32%), y la tasa de supervivencia a 10 años fue la mitad que en queratoplastias penetrantes primarias (41% vs 82%, respectivamente, $p < 0,0001$)⁹⁷. Los retrasplantes tuvieron mayor porcentaje de fracaso por rechazo al no responder al tratamiento del mismo en un estudio realizado en QPP en Australia ($p < 0,01$)¹²⁴. En otro estudio realizado en España, la probabilidad de supervivencia a 5 años en QPP fue del 75% para el primer injerto, 30% para el segundo injerto, y 10% para el tercer injerto ($p < 0,00000001$)³.

En esta tesis se encontró que el riesgo de fracaso fue progresivamente superior con el número de trasplantes completos realizados en un ojo ($X^2 16,172$, $p = 0,001$). En ojos intervenidos previamente una vez, fue 3 veces superior que ojos no intervenidos (HR de 3,27, IC 95% 1,252-8,533, $p = 0,02$), en ojos con dos queratoplastias previas fue 4 veces superior (HR de 4,33, IC 95% 1,425-13,140, $p = 0,01$), y en ojos con tres queratoplastias previas fue 7 veces más, frente a queratoplastias primarias (HR de 7,19, IC 95% 1,570-32,886, $p = 0,011$). El riesgo de fracaso de los retrasplantes penetrantes fue 2,58 veces superior a queratoplastias penetrantes primarias por queratopatía bullosa (IC 95% 1,001-6,666, $p = 0,05$).

D. Características del injerto

El **tamaño grande del injerto** se ha relacionado con rechazo en varios estudios⁶⁹. Sin embargo, la asociación con la tasa de fracaso es más controvertida, en algunos casos sin encontrarse relación^{60,121}, en otros hallándose una menor tasa de fracaso en injertos

grandes^{69,123}, y en otros casos, se ha encontrado una relación entre injertos grandes y fracaso^{124,125}.

En esta tesis, las queratoplastias penetrantes de tamaño superior a 8 mm tuvieron mayor probabilidad de fracaso, con un 50% de fracasos y una HR de fracaso de 2,53 (IC 95% 0,995-6,421, $p = 0,05$). La supervivencia media estimada fue de $48,92 \pm 11,63$ meses (IC 95% 26,13-71,72) frente a $73,93 \pm 4,59$ meses (IC 95% 64,94-82,92, $p = 0,05$) en tamaños iguales o inferiores a 8 mm, donde el porcentaje de fracasos fue del 25%. La probabilidad de supervivencia al año fue del 71% en > 8 mm y del 89% en ≤ 8 mm, a los 2 años del 51% y 80%, y a los 4 años del 38% y 73%, respectivamente ($p = 0,05$). Según el informe australiano, los injertos entre 7,5 y 8,5 mm tuvieron la mejor supervivencia¹⁰⁸. En un estudio de Corea del Sur, el tiempo de supervivencia estimado sin rechazo fue de 85 meses para injertos < 8 mm y, significativamente inferior para ≥ 8 mm (13 meses, $p = 0,01$)⁹³. El diámetro del injerto grande, > 9 mm, ha presentado mayor riesgo de fracaso por rechazo, por falta de respuesta al tratamiento del mismo (OR ajustada de 5,7, IC 95% 1,3-24,9, $p = 0,02$)¹²⁴. En un estudio de la India, únicamente el tamaño del injerto > 11 mm frente a < 9 mm tuvo mayor riesgo de fracaso anatómico (16,7% vs 7,1% $p = 0,01$), pero no entre 9-11 mm y < 9 mm (11,1% vs 7,1%, $p = 0,15$), teniendo en cuenta que se trataba de QPP terapéuticas en casos de queratitis microbiana¹²⁵. Por el contrario, en otro estudio se ha encontrado una relación entre el menor tamaño del injerto donante ($p = 0,05$) y del lecho receptor ($p = 0,005$), con un mayor riesgo de fracaso tras rechazo, aunque sin significación en el análisis multivariante¹²³.

En un estudio del Centro Barraquer, encontraron peores resultados en los injertos penetrantes de mayor diámetro, pero también en los más pequeños. La supervivencia a 5 años fue del 70% para los grupos 7,5-7,9 mm y 8-8,4 mm, del 50% para 7-7,4 mm, 40% para 8,5-9 mm, 35% para < 7 mm y $< 10\%$ para > 9 mm ($p = 0,002$)³.

En un estudio a largo plazo en queratocono no se encontró asociación entre el **tamaño del lecho receptor** y el riesgo de fracaso (HR de fracaso 1,56, IC 95% 0,10-25,04, $p = 0,75$)¹²¹. En Australia, la supervivencia fue peor para injertos penetrantes con lecho receptor $< 7,5$ mm y $\geq 8,5$ mm (fundamentalmente ≥ 9 mm)¹⁰⁸, y la principal causa de fracaso fue por rechazo.

El uso de **suturas** interrumpidas se ha correlacionado con mayor riesgo de fracaso del injerto tras rechazo en algunos estudios ($p = 0,009$)¹²³. En otro estudio referente a la respuesta al tratamiento del rechazo inmune en queratoplastias penetrantes, no encontraron diferencias entre los respondedores y los que fracasaron por rechazo, según el tipo de sutura utilizada, entre sutura interrumpida, continua, y mixta ($p = 0,21$), aunque la presencia de rechazo también fue mayor en casos con puntos sueltos (77%) que con sutura continua (22%) o combinada (6%)¹²⁴. Por otra parte, la retirada de las suturas antes de los 6 meses de la cirugía supone un factor de riesgo de fracaso del injerto ($p < 0,0001$). Un 25% de las QPP en las que la retirada de suturas se produjo antes de los 6 meses fracasó, según el informe del año 2007 de Australia, y el principal motivo de fracaso fue el rechazo¹⁰⁸.

E. Cirujano

Según el **grado de experiencia del cirujano**, el informe australiano del año 2007 encontró que la supervivencia de queratoplastias penetrantes realizadas por queratocono fue ligeramente superior en cirujanos que realizaban 25 o más queratoplastias anuales ($p < 0,00001$), con un seguimiento a 18 años. Igualmente encontraron esta mayor supervivencia según el cirujano para otros diagnósticos diferentes al queratocono ($p = 0,0002$), aunque la probabilidad de supervivencia fue inferior que en queratocono. Sin embargo, no encontraron diferencias en la experiencia del cirujano (entre 15 o más

queratoplastias, y menos de 15) para injertos lamelares y limbares ($p = 0,098$)¹⁰⁸. En esta tesis no se encontraron diferencias en el riesgo de fracaso entre cirugías de queratoplastia penetrante llevadas a cabo por adjuntos o residentes ($p = 0,456$), ni en el tiempo de supervivencia estimado y tasa de supervivencia ($p = 0,395$).

F. Edad

El riesgo de fracaso en esta tesis fue significativamente superior si la **edad del receptor** se encontraba entre los 66 y 79 años, con tres veces más riesgo de fracaso respecto al grupo más joven, de menos de 46 años (HR 3,18, IC 95% 1,205-8,407, $p = 0,02$), y un 52% de fracasos. No se encontraron diferencias en la supervivencia media estimada de queratoplastias penetrantes por grupos de edad, aunque fue inferior en el grupo entre 66 y 79 años ($50,34 \pm 8,04$ meses, IC 95% 34,59-66,20, $p = 0,07$), frente más de 72 meses en el resto de grupos de edad. La probabilidad de supervivencia a los 2 años en este rango fue del 58%, frente al 81-86% en los demás rangos de edad, para un seguimiento de 96 meses ($p = 0,07$).

En un estudio realizado en el Centro de Oftalmología Barraquer, encontraron que la supervivencia fue superior en los pacientes entre 11 y 30 años, con supervivencia a 5 años del 80%, y a partir de esa edad fue bajando, 65% en el grupo de 31-50 años, 50% en el de 51-70 años, y 40% en el de más de 70 años. En el grupo pediátrico hasta 10 años de edad fue del 60%³.

En un estudio de supervivencia tras rechazo en QPP, el riesgo de fracaso parece que fue superior cuanto mayor edad del receptor ($p < 0,001$), con una OR de fracaso de 1,23 (IC 95% 1,11-1,35, $p < 0,0001$), específicamente la edad de 55 años o superior¹²³.

Por el contrario, en el estudio australiano del 2007, la edad del receptor no tuvo efecto en la supervivencia para las QPP por queratocono ($p = 0,628$), ni para el resto de

diagnósticos ($p = 0,089$). Sí tuvo influencia al estratificar por grupos de edad extremos. Los receptores pediátricos presentaron peor supervivencia aquellos menores de 4 años, y mejor en mayores de 14 años (tasa de supervivencia a 5 años del 50% frente al 91%, respectivamente, $p < 0,0001$). Los ancianos de 80 o más años tuvieron peor supervivencia frente a los de edad por debajo de 80 años (tasa de supervivencia a 10 años del 49% y del 62%, respectivamente, $p < 0,0001$)¹⁰⁸. En otro estudio en queratocono, no se encontró una asociación significativa entre la edad y el fracaso del injerto (HR 1,05, IC 95% 0,97-1,13, $p = 0,19$)¹²¹.

Otro factor que puede influir en la supervivencia es la **edad del donante**, siendo mayor en donantes más jóvenes. Este dato no se encontraba disponible en las historias clínicas de la muestra de esta tesis, por lo que no se pudo analizar. Según el Cornea Donor Study, la supervivencia a los 5 años de QPP varía entre el 75% en donantes entre 66 y 75 años, y el 86% en donantes entre 12 y 65 años^{126,186}. En el estudio australiano, la supervivencia también fue mejor para donantes más jóvenes y peor para donantes más mayores. La probabilidad de supervivencia a 5 años fue del 80% para donantes hasta 20 años, del 82% para aquellos entre 21 y 40 años, del 76% para 41-60 años, del 70% para 61-80 años, y del 66% para los mayores de 80 años ($p < 0,00001$). A los 10 años fue del 71%, 74%, 63%, 58% y del 53%, respectivamente¹⁰⁸. Sin embargo, en la categoría de QPP por queratocono, la edad del donante no parece afectar a la supervivencia del injerto ($p = 0,63$)¹⁰⁸. El riesgo de fracaso tras rechazo, también parece ser superior a mayor edad del donante ($p = 0,003$), con una OR de fracaso de 1,14 (IC 95% 1,04-1,24, $p = 0,004$)¹²³. Se ha encontrado una supervivencia estimada significativamente superior en donantes < 65 años que en aquellos ≥ 65 años (104 frente a 26 meses, respectivamente, $p < 0,001$). También la supervivencia sin rechazo fue mayor (36 frente a 13 meses, respectivamente, $p = 0,014$)⁹³.

G. Estado del cristalino

La curva de supervivencia de los ojos intervenidos de QPP que eran fáquicos al final del seguimiento fue mayor, aunque no de forma significativa, con una supervivencia acumulada por encima del 80% hasta los 90 meses, frente a ojos operados. Hay que tener en cuenta que la indicación de queratoplastia penetrante más frecuente fue la queratopatía bullosa (25,8%), y por tanto eran ojos pseudofáquicos/afáquicos previamente al trasplante. La probabilidad de supervivencia al año fue del 78% en ojos pseudofáquicos con LIO en saco, frente al 60% en ojos con LIO de apoyo angular, y del 0% en afáquicos ($p = 0,018$).

Los casos con lente de cámara posterior suturada a iris fueron los de mayor riesgo de fracaso en el análisis multivariante (HR 44,10, IC 95% 3,348-580,807, $p = 0,004$), pero con la limitación del bajo número de casos en la muestra (tres ojos). Los ojos con LIO de apoyo angular tuvieron 5 veces mayor riesgo de fracaso que los ojos fáquicos, con significación parcial (HR 5,26, IC 95% 0,961-28,752, $p = 0,056$).

En la literatura, los ojos afáquicos han tenido mayor porcentaje de fracaso por ausencia de respuesta al tratamiento del rechazo inmune (25% de fracaso frente a 6% de resolución, $p < 0,01$), mientras que los ojos fáquicos respondieron más (56% de resolución frente a un 35% de fracasos por rechazo, $p = 0,02$)¹²⁴. Los casos intervenidos de QPP primaria por queratopatía bullosa afáquica, sin implante secundario de LIO en el mismo acto que el trasplante, han reportado tasas de supervivencia más reducidas, del 70% a los 5 años. Estos ojos tuvieron un mayor porcentaje de fracaso endotelial que ojos que sí recibieron un implante secundario de LIO a la vez que la QPP (8,6% vs 3,4%, $p = 0,05$), y también una menor tasa de supervivencia ($p = 0,0051$). Los ojos con queratopatía bullosa pseudofáquica en los que no se tocó la LIO de cámara posterior, tuvieron mayor riesgo de fracaso endotelial (5,4% vs 2%, $p < 0,01$) y menor tasa de supervivencia ($p =$

0,0031), respecto a ojos con recambio de la misma, o queratoplastias penetrantes primarias en general ($p < 0,01$)⁹⁷. En una publicación de 1992 del Registro de Injertos Corneales Australiano, ya se presentaba la afaquia como factor predictor de riesgo de fracaso del injerto, junto a las lentes intraoculares de cámara anterior o suturadas al iris¹⁷². Nuevamente en el informe del año 2007, los ojos afáquicos previamente a la cirugía, y que permanecieron en afaquia, tuvieron peor supervivencia, y los fáquicos fueron los que tuvieron mejor supervivencia ($p < 0,00001$)¹⁰⁸.

H. Complicaciones

El riesgo de fracaso fue significativamente mayor con la presencia de complicaciones de superficie, tanto precoces ($p = 0,027$) como tardías ($p = 0,008$), con la existencia de vascularización del injerto ($p = 0,005$), y con el desarrollo de glaucoma ($p < 0,001$).

En el análisis multivariante de las **complicaciones de superficie**, el riesgo de fracaso fue significativamente superior para la presencia de edema en el postoperatorio inmediato (HR 6, IC 95% 1,675-21,461, $p = 0,006$), para los defectos epiteliales precoces asociados a vascularización del injerto (HR 5,84, IC 95% 1,279-26,670, $p = 0,023$), para la vascularización tardía del injerto (HR 5,16, IC 95% 1,169-22,736, $p = 0,03$), y para la aparición de úlceras tróficas durante el seguimiento (HR 4,88, IC 95% 1,759-13,558, $p = 0,002$). Las complicaciones de superficie han supuesto una causa importante de fracaso de QPP en algunos estudios a largo plazo, siendo globalmente la tercera causa (18% de los fracasos), por detrás del fracaso endotelial y el rechazo inmune endotelial, y la principal durante el primer año de seguimiento⁹⁷. Ningún ojo de la muestra de esta tesis fracasó por este tipo de complicaciones, aunque fueron frecuentes. La queratitis

infecciosa, la presencia de uveítis, y de sinequias, también se han asociado a peor supervivencia de queratoplastias penetrantes en el estudio australiano ($p < 0,00001$)¹⁰⁸.

La supervivencia estimada en las queratoplastias penetrantes de la muestra resultó significativamente superior en aquellos ojos sin **vascularización**, $73,11 \pm 4,09$ meses (IC 95% 65,10-81,13), frente a ojos con vascularización del injerto de cualquier tipo (precoz y/o tardía), donde fue de $38,03 \pm 12,23$ meses (IC 95% 14,05-62,01, $p = 0,002$), con un porcentaje de fracasos del 29,5% y del 45,4%, respectivamente. La probabilidad de supervivencia en los ojos no vascularizados frente a vascularizados fue del 99% y 79% a los 6 meses, del 93% y 51% al año, y del 73% y 25% a los 4 años, respectivamente ($p = 0,002$). Globalmente la tasa de riesgo de fracaso en ojos vascularizados fue casi cuatro veces superior (HR 3,77, IC 95% 1,406-10,108, $p = 0,008$), y específicamente cinco veces más en ojos con vascularización tardía y casi seis veces más en ojos con vascularización precoz asociada a defecto epitelial, como se ha mencionado previamente. En la literatura, la presencia de vascularización corneal preoperatoria ha presentado una OR ajustada de fracaso por rechazo de 3,6 (IC 95% 1,3-9,7, $p = 0,01$), y los ojos no vascularizados tuvieron mayor porcentaje de resolución del rechazo (81% vs 47%), frente a aquellos con ≥ 2 cuadrantes de vascularización corneal, que fracasaron en mayor medida por rechazo (13% vs 45%, $p < 0,01$)¹²⁴. La vascularización supone un factor significativo de riesgo de fracaso en QPP, con una tasa de supervivencia reportada del 69% al año, 51% a los 5 años, 40% a los 10 años, y 24% a los 15 años (supervivencia media $8,08 \pm 0,34$ años, IC 95% 7,42-8,75), mientras que en QPP no vascularizadas fue del 88%, 75%, 64% y 53%, respectivamente (supervivencia media $12,91 \pm 0,17$ años, IC 95% 12,58-13,23, $p < 0,00001$)¹⁰⁸.

En la mayoría de publicaciones, la vascularización se describe por cuadrantes o sectores horarios afectados, siendo difícil de realizar este análisis en la muestra dado que

se trataba de un estudio retrospectivo con revisión de historias clínicas, en muchas ocasiones sin contener detalles específicos en la exploración, como el tipo de vascularización, extensión, profundidad, etc, o con datos perdidos, lo que puede influir en los resultados obtenidos. En los estudios publicados, las tasas de supervivencia son significativamente menores en injertos con vascularización estromal profunda superior a 3 sectores horarios^{3,97}, y existe una correlación entre el número de cuadrantes vascularizados y la tasa de fracaso^{3,124}.

La **presión intraocular elevada**, previamente o en el postoperatorio, supone un factor de riesgo significativo de fracaso del injerto¹⁰⁸. La tasa de supervivencia en QPP que presentaron un aumento de la PIO postoperatorio, según el Registro Australiano, fue del 82%, 61%, 46% y 29% al año, 5 años, 10 años y 15 años, respectivamente (supervivencia media $9,15 \pm 0,23$ años, IC 95% 8,69-9,61), mientras que en ojos sin aumento de la PIO fue del 87%, 76%, 65% y 54% para los mismos tiempos (supervivencia media $12,99 \pm 0,17$ años, IC 95% 12,66-13,32, $p < 0,00001$). En este estudio, un 37% de las QPP que tuvieron hipertensión intraocular fracasaron¹⁰⁸. Todos los ojos intervenidos de queratoplastia penetrante con glaucoma congénito de la muestra fracasaron, con un riesgo de fracaso 24 veces superior (HR 24,17, IC 95% 4,761-122,684, $p < 0,001$), y una probabilidad de supervivencia a los 6 meses del 50% y al año del 0% (supervivencia estimada de 11 ± 5 meses, IC 95% 1,20-20,80, $p < 0,001$). También fracasaron el 80% de ojos con glaucoma previo que tuvieron empeoramiento tras la realización de la queratoplastia penetrante, siendo el riesgo de fracaso casi 10 veces mayor (HR 9,79, IC 95% 2,932-32,697, $p < 0,001$), con supervivencia estimada de $23,40 \pm 10,30$ meses (IC 95% 3,22-43,58), frente a $80,99 \pm 4,50$ meses en ojos sin glaucoma (IC 95% 72,18-89,80, $p < 0,001$). La probabilidad de supervivencia a los 2 años en estos ojos fue la mitad respecto a ojos sin glaucoma (40% y 88%, respectivamente, $p < 0,001$).

En un estudio, encontraron que el porcentaje de fracaso por no resolución del rechazo en queratoplastias penetrantes con historia previa de glaucoma fue significativamente superior (38% de fracaso frente a 15% de resolución del rechazo, $p < 0,01$)¹²⁴. En otro estudio no se encontró asociación significativa entre el glaucoma postoperatorio y el fracaso de queratoplastias penetrantes por queratocono (HR 4,86, IC 95% 0,50-47,48, $p = 0,17$)¹²¹.

Los ojos que tuvieron una **recidiva de la enfermedad de base** también tuvieron peor supervivencia estimada ($51,51 \pm 7,49$ meses, IC 95% 36,83-66,19) frente a aquellos sin recidiva ($75,46 \pm 4,51$ meses, IC 95% 66,61-84,30, $p = 0,05$). La probabilidad de supervivencia al año fue del 79% y del 90%, a los 2 años del 63% y 79%, y a los 5 años del 72% y 43%, respectivamente.

I. Rechazo

El porcentaje de las queratoplastias penetrantes de la muestra fracasadas por rechazo inmune fue superior a las que fracasaron por otros motivos (60,3% vs 39,7% de los fracasos). En total un 19,1% de los injertos penetrantes fracasaron por rechazo irreversible. El porcentaje de rechazo irreversible como motivo de indicación de un retrasplante se incrementó del 14,3% de los ojos de la muestra inicial al 37,9% de los casos de reintervenciones que se realizaron durante el seguimiento. La historia de episodio(s) de rechazo endotelial se ha correlacionado significativamente en la literatura con un mayor riesgo de fracaso del injerto^{108,123}. El fracaso por rechazo inmune sigue siendo la causa más importante de fracaso del injerto, sobre todo a largo plazo, con frecuencias reportadas variables (2,6% a 68%)^{50,97,108,138,187,188}. En los estudios australianos, la principal causa de fracaso en queratoplastias penetrantes fue, al igual que en la muestra, el rechazo irreversible, responsable del 30-31% de los fracasos^{108,138}. En

algunos estudios, el rechazo endotelial inmune se presentó, dentro de todas las causas de fracaso, con una frecuencia ligeramente inferior que el fracaso endotelial, aunque muy similar (27% y 29%, respectivamente), y se siguió enmarcando dentro de las dos causas principales de fracaso⁹⁷. Se ha reportado una incidencia acumulada de rechazo irreversible a 3 años en QPP por patología no endotelial del 5,2% (IC 95% 1,4-9)¹³⁶, y una tasa de fracaso por rechazo inmune en queratocono del 3,6%¹²¹.

El porcentaje de fracasos en la muestra de queratoplastias penetrantes fue superior en ojos con al menos un episodio de rechazo (47,8% de fracasos en ojos con un único episodio, y 46,2% de fracasos en ojos con 2 episodios de rechazo), frente a ojos sin rechazo (22,2% de fracasos). Sin embargo, la influencia del número de rechazos no resultó significativa en la probabilidad de fracaso en el grupo de queratoplastias penetrantes (X^2 4,055, $p = 0,256$), y tampoco en la muestra total ($p = 0,937$). Este resultado probablemente esté sesgado porque, en el único caso que tuvo 4 rechazos durante el período de seguimiento, fueron todos reversibles con el tratamiento médico, por lo que la HR de fracaso frente a ningún episodio de rechazo fue de 0 ($p = 0,980$).

El tipo de rechazo durante el primer episodio sí fue significativo en la probabilidad de fracaso, con una HR de fracaso del **rechazo estromal** de 3,79 (IC 95% 1,602-8,939, $p = 0,002$). Dentro de las queratoplastias penetrantes que habían presentado un rechazo estromal, fracasaron el 83,3%, frente un 22,2% de ojos que no tuvieron rechazo y fracasaron, y un 36,8% de fracasos en ojos que habían tenido rechazo endotelial. No hubo ningún injerto penetrante fracasado en ojos que habían presentado rechazo epitelial. En un estudio australiano, también la presentación clínica del primer episodio de rechazo inmune como edema corneal se asoció significativamente a fracaso en QPP tras instaurar tratamiento para rechazo (62% de fracasos frente a 30% de resolución del rechazo, $p < 0,01$). La OR ajustada de fracaso del tratamiento del rechazo fue de 4,7 para casos con

edema (IC 95% 1,7-13,2, $p < 0,01$). La presentación del rechazo con visualización de línea endotelial no tuvo relación con el fracaso ($p = 0,33$). Los autores concluyen que, en casos de presentación de edema corneal en el primer episodio de rechazo inmune (estromal), probablemente necesiten un tratamiento más agresivo. Paradójicamente, el tratamiento del rechazo con colirio de acetato de prednisolona al 1% y con ciclosporina A tópica, fue más frecuente en el grupo de fracasos que de respondedores (70% vs 51%, $p = 0,04$, y 25% vs 14%, $p = 0,01$, respectivamente), que el tratamiento con fluorometolona acetato al 0,1% (15% vs 45%, $p < 0,01$), posiblemente influenciado por el carácter retrospectivo del estudio, en el que el tratamiento dependía de la presentación clínica y la impresión de severidad del rechazo percibida por el médico¹²⁴.

De forma coherente, la **no reversibilidad del rechazo** con el tratamiento fue un factor de riesgo de fracaso en QPP de forma significativa, siendo la HR de fracaso en los casos de rechazo no reversible de 0,10 (IC 95% 0,036-0,299, $p < 0,001$), y la supervivencia estimada de $26,17 \pm 8,07$ meses (IC 95% 10,35-41,99) frente a $79,70 \pm 5,47$ meses (IC 95% 68,98-90,42, $p < 0,001$) en los casos con reversibilidad del rechazo con el tratamiento.

La supervivencia media en QPP que presentaron al menos un episodio de rechazo en Australia fue de $7,76 \pm 0,21$ años (IC 95% 7,34-8,18), frente a $13,9 \pm 0,19$ años en aquellas sin rechazo (IC 95% 13,54-14,27). La tasa de supervivencia fue del 71% al año, 48% a los 5 años, 34% a los 10 años, y 23% a los 15 años en casos con rechazo, frente a 90%, 81%, 71% y 59%, respectivamente, en QPP sin rechazo ($p < 0,00001$)¹⁰⁸.

En otro estudio de supervivencia tras rechazo, se encontró una correlación significativa entre la historia previa de rechazos ($p = 0,002$), y el uso de corticoides tópicos en el momento del rechazo agudo ($p = 0,05$), con un mayor riesgo de fracaso del injerto tras presentar rechazo¹²³.

6.3. Supervivencia en queratoplastias endoteliales

En una revisión sistemática de DSAEK, el éxito del injerto, en pacientes sin comorbilidades, medido como transparencia a los 5 años se situó en el 80-90%. La necesidad de reintervención en DSAEK fue superior en ojos con glaucoma previo (37,5%), y globalmente se repitió en el 2-8,5% de los casos¹²⁸. La revisión de la AAO del año 2009 publicaba supervivencias altas, con una media del 94% de DSAEK transparentes al primer año (55-100%)¹²⁶. Según los resultados de un meta-análisis, el riesgo de fracaso de QPP fue superior al de las queratoplastias lamelares posteriores (DSEK y DMEK) (OR de fracaso 2,09, IC 95% 0,57-7,59)¹⁴⁰.

La supervivencia de queratoplastias endoteliales para distrofia endotelial de Fuchs y queratopatía bullosa pseudofáquica, según el registro australiano del año 2013, fue peor que la de queratoplastias penetrantes para las mismas indicaciones y durante el mismo período de tiempo, desde enero de 1996 hasta febrero de 2013 ($p < 0,001$)¹³⁸. La tasa global de fracaso de queratoplastias endoteliales en Australia fue del 26,2%, y de ellas el 28,3% requirió una QPP posteriormente. La causa principal de fracaso fue el fracaso primario del injerto (44% de los fracasos), siendo la tasa de fracaso primario en endoqueratoplastias del 11,5% (2,7% para DSAEK, 5,7% para DSEK, 6,6% para injertos endoteliales no especificados, y 12,6% para DMEK). La supervivencia en DMEK fue significativamente inferior ($p < 0,001$), probablemente por el inicio de la implantación de esta técnica quirúrgica. La segunda causa de fracaso fue el fracaso endotelial, con edema y queratopatía bullosa (18,6% de los fracasos), seguido del rechazo endotelial irreversible (11,6% de los fracasos, con una tasa de rechazo del 3% en queratoplastias endoteliales)¹³⁸.

En esta tesis, también el fracaso primario fue responsable del mayor número de fracasos, presentándose en el 71,4% de las DSAEK de la muestra en el primer mes de seguimiento, debido a luxación precoz del injerto endotelial. Otra DSAEK por

queratopatía bullosa tuvo nuevamente fracaso no inmune del endotelio. El elevado porcentaje de fracaso de DSAEK en esta tesis se ve influenciado por el bajo número de ojos intervenidos, coincidiendo con las primeras cirugías realizadas mediante esta técnica en el centro hospitalario. Únicamente una DSAEK alcanzó una supervivencia de 93 meses, al final del seguimiento en ese ojo.

Según algunos estudios, la realización de una queratoplastia endotelial tras una QPP fracasada no proporciona ventajas adicionales respecto a realizar un nuevo retrasplante penetrante^{142,189}.

6.4. Supervivencia en queratoplastias lamelares anteriores

Respecto a la tasa de supervivencia de la DALK en queratocono, un meta-análisis estimó una supervivencia del 100% (IC 95% 99,9-100%, $p < 0,001$), 92,9% (IC 95% 89,8-95,9%, $p < 0,001$) y 90,4% (IC 95% 86-94,8%, $p < 0,001$) al año, a los tres y a los cinco años, respectivamente¹⁹⁰.

La supervivencia estimada a largo plazo ha sido muy superior en DALK respecto a QPP para casos de patología corneal no endotelial, incluyendo queratocono, distrofias estromales, trauma y leucomas postinfecciosos. El grupo de Borderie, estimó una modelo de supervivencia con una mediana de supervivencia de 49 años en el grupo de DALK, frente a 17,3 años en el grupo de QPP ($p < 0,0001$), sin diferencias entre la técnica de disección manual ni la big-bubble ($p = 0,16$). Según los autores, los pacientes jóvenes intervenidos mediante DALK no requerirían un retrasplante a largo plazo, mientras que aquellos intervenidos mediante QPP tendrían mayor probabilidad de necesitar una reintervención con el tiempo¹³⁵. La supervivencia global a los 3 años para patología no endotelial, fue superior en ALK (98,3%, IC 95% 96-100), que en QPP (94,3%, IC 95% 90,9-97,8, $p = 0,03$), y la incidencia acumulada de fracaso por rechazo irreversible,

también a 3 años, fue significativamente inferior en ALK (0%) que en QPP (5,2%, IC 95% 1,4-9, $p = 0,02$)¹³⁶. En un meta-análisis, el riesgo de fracaso de QPP fue superior al de ALK (OR de fracaso 2,85, IC 95% 0,84-9,66)¹⁴⁰.

Según los datos de supervivencia del Registro Nacional de Trasplantes Corneales Australiano, con censo del año 2013, la supervivencia de DALK en queratocono fue peor que la de queratoplastia penetrante durante el período de tiempo desde enero de 1996 hasta febrero de 2013 ($p < 0,001$). Para otras indicaciones diferentes al queratocono no se encontraron diferencias en la supervivencia entre DALK y QPP ($p = 0,29$)¹³⁸. Sin embargo, la revisión de la biblioteca Cochrane entre DALK y QPP en queratocono no mostró evidencia de diferencias en cuanto a la supervivencia entre ambas técnicas¹³⁹.

Las causas de fracaso de DALK reportadas en Francia fueron la persistencia de doble cámara en el postoperatorio, la queratitis infecciosa de presentación tardía y los traumatismos, mientras que en QPP principalmente fue el rechazo, de forma aislada o asociado a otras alteraciones como hipertensión ocular o defectos epiteliales^{135,136}. En estos estudios no encontraron diferencias en la supervivencia estimada entre la disección manual y la técnica big-bubble ($p = 0,16$)¹³⁵. En Australia, la tasa reportada de fracaso de DALK fue del 12,4%, principalmente por cicatrización estromal y *haze* en la interfase (20,1% de los fracasos, con una tasa del 2,6%), seguido de fracaso primario (15,1% de los fracasos, con una tasa de fracaso primario del 1,9%), y la mitad de los injertos fracasados requirió reintervención mediante QPP¹³⁸.

En esta tesis no fracasó ninguna DALK, y todas alcanzaron supervivencias entre 6 y 7 años (71-88 meses). Respecto a la SALK, se produjo un fracaso primario en un caso intervenido por infiltrados postadenovíricos, por desprendimiento precoz del injerto al tener un tamaño insuficiente (33,3%).

6.5. Supervivencia en retrasplantes

El grupo de retrasplantes fue la categoría de indicación de queratoplastia en la muestra, con mayor porcentaje de fracasos, y el tiempo estimado de supervivencia fue significativamente inferior ($p = 0,05$). La probabilidad de supervivencia, en un tiempo determinado, en la muestra de esta tesis, fue superior para las queratoplastias penetrantes primarias que para las reintervenciones, con una probabilidad de supervivencia a los 2 años del 81% y a los 4 años del 78%, frente al 58% y 29% en los ojos intervenidos en más de una ocasión, respectivamente ($p = 0,03$). El riesgo de fracaso encontrado en esta tesis fue superior en ojos ya intervenidos previamente de queratoplastia respecto a queratoplastias primarias, de forma significativa en aquellos con dos queratoplastias previas (HR 3,93, IC 95% 1,499-10,314, $p = 0,005$), y aún mayor en aquellos con tres previas (HR 4,43, IC 95% 1,023-19,153, $p = 0,047$). Además, el riesgo de fracaso de retrasplantes indicados por rechazo o descompensación fue casi 4 veces superior que en queratoplastias primarias (HR 3,87, IC 95% 1,813-8,244, $p < 0,001$).

En estudios a largo plazo, la probabilidad encontrada de supervivencia de los retrasplantes ha sido del 60% a los 5 años¹⁴², y del 41% a los 10 años, siendo la mitad que en QPP primarias (82%) para el mismo tiempo⁹⁷. La supervivencia global ha sido significativamente inferior para queratopatía bullosa pseudofáquica, siendo a los 2 años del 84% frente a un 93% en distrofia de Fuchs (HR = 0,44, IC 95% 0,21-0,92, $p = 0,024$), y a los 5 años del 45% frente a un 77%, respectivamente (HR = 0,40, IC 95% 0,25-0,65, $p = 0,001$), aunque solamente se encontraron diferencias significativas en el análisis multivariante a los 2 años (HR = 0,35, IC 95% 0,13-0,96, $p = 0,041$), pero no a los 5 años (HR = 0,56, IC 95% 0,29-1,08, $p = 0,083$)¹⁴². Según el tipo de técnica de cirugía, la supervivencia a los 5 años ha sido superior en reintervenciones de queratoplastias lamelares (81%) que retrasplantes penetrantes (55%, HR = 0,51, IC 95% 0,26-0,98, $p =$

0,041), aunque sin diferencias en el análisis multivariante (HR = 0,85, IC 95% 0,39-1,85, $p = 0,689$)¹⁴².

La supervivencia acumulada reportada tras trasplantes realizados tras rechazo ha sido del 53,5%, siendo significativamente superiores para ojos inicialmente intervenidos por queratocono (100%), y distrofia macular corneal (100%), e inferiores para perforación/ulceración (25%) y queratopatía bullosa afáquica/pseudofáquica (32%, $p < 0,001$)¹²³.

6.6. Supervivencia por grupo de riesgo

El mayor porcentaje de fracasos fue en queratoplastias de alto riesgo (48,5%), seguido de riesgo medio (35%) y bajo riesgo (26,7%), con supervivencia media estimada superior, aunque no significativamente, en el grupo de bajo riesgo ($73,38 \pm 4,95$ meses), frente a riesgo medio ($58,95 \pm 9,84$ meses), y riesgo alto ($56,74 \pm 6,60$ meses, $p = 0,53$). Las queratoplastias de riesgo alto tuvieron una HR para fracaso por todas las causas de 1,96 frente a bajo riesgo (IC 95% 0,978-3,942, $p = 0,058$).

Las diferencias en el tiempo de supervivencia media por grupo de riesgo no fueron significativas, aunque fue superior en casos de bajo riesgo ($48,93 \pm 34,83$ meses), seguidos de alto riesgo ($40,18 \pm 31,11$ meses), y por último riesgo medio ($35,50 \pm 34,06$ meses, $p = 0,227$). Tampoco hubo diferencias en la transparencia del injerto al año (89,6% en casos de bajo riesgo, 86,7% en riesgo medio, y 88,5% en riesgo alto, $p = 0,951$) ni a los dos años de la cirugía (90,7% en bajo riesgo, 80% en riesgo medio, y 85,7% en riesgo alto, $p = 0,609$).

El análisis de la tasa de supervivencia fue significativo respecto al grupo de riesgo para las queratoplastias totales, con menor tasa de supervivencia en casos de riesgo medio a los 2 años (77% en casos de bajo riesgo, 63% en casos de riesgo medio, y 73% en casos

de riesgo alto, $p = 0,017$). La probabilidad de supervivencia a los 6 meses paradójicamente fue superior en alto riesgo (94%), frente a un 89% en riesgo medio y un 87% en bajo riesgo.

6.7. Supervivencia por grupo de edad

Respecto al grupo de edad, la supervivencia fue inferior en los receptores entre 66 y 79 años. La tasa de riesgo de fracaso en este grupo fue más de tres veces mayor al grupo más joven (HR 3,46, IC 95% 1,547-7,721, $p = 0,002$). La tasa de supervivencia a los 2 años fue progresivamente incrementándose desde edades entre 66 y 79 años (52%), 46 y 65 años (75%), 0 y 45 años (81%), hasta el grupo de mayor edad, igual o superior a 80 años, donde fue superior (88%, $p = 0,009$).

7. RECHAZO

7.1. Rechazo en queratoplastias penetrantes

El rechazo del injerto es una de las complicaciones postoperatorias más temidas, especialmente en las queratoplastias penetrantes, y una de las principales causas de fracaso de los trasplantes de córnea^{54,97}, siendo el motivo más frecuente de fracaso a medio y largo plazo^{17,54,80,82,173,191,192}. La introducción del tratamiento corticoideo tópico y otros fármacos inmunosupresores como la ciclosporina ha incrementado la tasa de supervivencia^{54,193}. La tasa reportada de rechazo tras QPP varía entre 15-38%^{82,85,127,175,193}, con diferentes períodos de seguimiento. En Etiopía encontraron una tasa de rechazo endotelial del 26%¹²⁰.

Según una revisión del manejo de trasplantes de córnea de alto riesgo, el 30% de las queratoplastias experimentan al menos un episodio de rechazo inmune, y en un tercio

de los mismos conduce a fracaso del injerto^{51,54,97,175,191,192,194,195}. El porcentaje de queratoplastias que terminan con fracaso tras un rechazo varía entre casos de buen pronóstico (12%), y de alto riesgo, donde es superior (40%)^{54,57}. Estos datos concuerdan con el 34,5% de queratoplastias de la muestra total que presentaron rechazo, siendo significativamente superior en el grupo de queratoplastias penetrantes, con un 40,2% de incidencia de rechazo frente a un 12,5% de rechazo en el resto de técnicas agrupadas ($p = 0,011$). En el grupo de queratoplastias penetrantes el 19,1% fracasó por rechazo, aproximadamente la mitad de los casos que tuvieron rechazo. El tiempo medio de aparición del primer episodio de rechazo en el grupo de queratoplastias penetrantes fue a los $15,46 \pm 10,55$ meses, mientras que en el grupo de lamelares (incluyendo anteriores y posteriores) fue mucho más precoz, a los $6,33 \pm 2,31$ meses, aunque sin diferencias estadísticas ($p = 0,198$). En un estudio australiano sobre los factores que influyen en la respuesta al tratamiento del rechazo en queratoplastias penetrantes, el tiempo medio de aparición del rechazo fue de 16 ± 19 meses, y fue más precoz, aunque no significativamente, en el grupo que respondió al tratamiento que en el de rechazo irreversible (15 ± 19 frente a 18 ± 21 meses, respectivamente, $p = 0,18$)¹²⁴. En otros estudios, la presentación del rechazo fue más tardía para todas las técnicas, aunque también más precoz en lamelares, teniendo lugar de media a los $19,4 \pm 12,7$ para ALK y a los $21,6 \pm 22$ meses para QPP ($p = 0,76$)¹³⁶. Según un meta-análisis del riesgo de rechazo, éste fue superior, aunque no significativamente, en QPP frente a queratoplastias lamelares, agrupando anteriores y posteriores (OR de rechazo 2,02, IC 95% 1,39-2,95, $p = 0,232$), aunque por separado sí resultó significativamente superior en ambos casos¹⁴⁰.

En el análisis de los factores que pudieran influir en la presentación de un rechazo inmune en queratoplastias penetrantes, se encontró una relación significativa únicamente según el diagnóstico original ($p = 0,034$) y la presencia de complicaciones de tipo

infeccioso, fundamentalmente por la presencia de herpes, bien por reactivación o nueva aparición ($p = 0,009$). No se encontró relación entre la indicación de la queratoplastia actual ($p = 0,198$) ni las causas de reintervención ($p = 0,257$). No tuvieron relación con el rechazo ninguno de los siguientes factores en esta tesis: grupo de edad, diámetro del injerto, número de trasplante, cirujano, agudeza visual preoperatoria, estado del cristalino al final del seguimiento, localización de la lente intraocular, recuento endotelial durante el seguimiento, complicaciones intra o postquirúrgicas de ningún tipo (excepto las infecciosas), vascularización, tiempo de retirada de la sutura, interrupción del tratamiento corticoideo tópico, y tipo de tratamiento inmunosupresor tópico (corticoides aislados o asociados a ciclosporina).

En cuanto al **motivo de indicación** de queratoplastia penetrante, únicamente el análisis de la patología original de forma global demostró una relación de dependencia entre la categoría diagnóstica y el rechazo. La etiología herpética fue la patología de base significativamente con mayor porcentaje de rechazo (76,9% frente a 23,1% de no rechazo). La ectasia corneal fue la categoría con menor porcentaje de rechazo (20% de rechazo, $p = 0,034$). Todos los casos de ectasia corneal fueron queratoplastias penetrantes primarias, y también fueron el grupo diagnóstico dentro de la indicación actual de queratoplastia con menor porcentaje de rechazo (20%), y el herpes el de mayor porcentaje (66,7%), seguido sorprendentemente del grupo de distrofias y degeneraciones corneales (55,6%) y de opacidades/descompensación corneal (50%, $p = 0,198$). Los retrasplantes tuvieron al menos un episodio de rechazo en un 45% de los casos. Tampoco la causa de reintervención tuvo relación con la aparición de rechazo ($p = 0,257$), aunque la indicación por trauma o perforación en la queratoplastia previa, mostró cierta relación con el rechazo de tipo endotelial, ya que todas las queratoplastias penetrantes por este motivo

presentaron un rechazo endotelial, y supuso el 50% de los rechazos de tipo endotelial en retrasplantes, aunque sin nivel de significación suficiente ($p = 0,05$).

En la serie etíope, los retrasplantes tuvieron un mayor riesgo de rechazo endotelial comparado con las queratoplastias penetrantes indicadas por queratocono ($p < 0,001$)¹²⁰. En otro estudio de incidencia de rechazo a largo plazo, la categoría de retrasplantes fue la que tuvo una mayor incidencia acumulada de rechazo a 5 años (42,3%), seguida de la queratopatía bullosa (34,4%). El grupo con menor incidencia fue el de distrofias endoteliales (6,3%), aunque las diferencias en el análisis multivariante no fueron significativas ($p = 0,16$). En este estudio, el queratocono tuvo una incidencia de rechazo del 21%, similar al porcentaje obtenido en esta tesis, y fue el grupo con mayor grado de reversibilidad del rechazo (únicamente un 2% de rechazos no reversibles). La queratopatía bullosa tuvo una OR de irreversibilidad de 37,05 y el mayor porcentaje de irreversibilidad (66%)¹³⁷. En estudios de supervivencia tras rechazo, el mejor porcentaje de reversibilidad (94,6%) y supervivencia del injerto a largo plazo (94,6%) fue en queratocono, y la peor supervivencia fue para queratopatía bullosa afáquica/pseudofáquica (12%) y perforación/ulceración (12,5%). Las diferencias en cuanto a la reversibilidad y a la supervivencia a largo plazo según la indicación de QPP fueron significativas ($p < 0,001$)¹²³. También en otra serie de casos, un mayor porcentaje de ojos intervenidos de QPP por queratocono tuvieron una respuesta reversible al tratamiento frente a no respuesta (21% frente a 8%, $p = 0,04$). Por el contrario, los ojos con queratopatía bullosa afáquica tuvieron mayor porcentaje de no reversibilidad (17% frente a 4% de resolución, $p < 0,01$). En el resto de categorías de indicación del trasplante no hubo diferencias en cuanto a la reversibilidad del rechazo¹²⁴. El fracaso del injerto tras episodios de rechazo es significativamente más frecuente en casos por queratitis herpética que por queratocono⁸⁹.

Aunque las queratoplastias penetrantes de alto riesgo tuvieron un mayor porcentaje de rechazos (53,1%), no se encontró significación estadística respecto al **grupo de riesgo** ($p = 0,107$). El grupo de riesgo medio fue el que tuvo un menor porcentaje de rechazos, 21,4%, y en los casos de bajo riesgo hubo un 37% de rechazos. En la literatura, los ojos de alto riesgo tienen mayor riesgo de rechazo que ojos de riesgo normal. En la mayoría de artículos no definen tres grupos de riesgo, y especifican casos de alto riesgo como aquellos vascularizados o injertos con fracaso por rechazo previo⁵⁴. Tampoco hubo diferencias según el **número de queratoplastias** previas o el **cirujano**. Las queratoplastias penetrantes primarias tuvieron menor incidencia de rechazo frente a reintervenciones (38,9% frente a 45%, respectivamente, $p = 0,622$), al igual que los ojos intervenidos por un adjunto respecto a un residente (40% frente a 50%, respectivamente, $p = 0,545$). La relación entre ojos operados por un residente fue de 1:8 respecto a los que fueron intervenidos por un adjunto del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos. También se ha reportado que el riesgo de rechazo está incrementado en retrasplantes, particularmente cuando han fracasado previamente dos o más injertos⁵¹, y las reintervenciones predisponen al rechazo, incluso aquellos casos sin vascularización⁵⁴. En el CCTS encontraron que el número de queratoplastias previas supone un factor de riesgo de fracaso, y que la probabilidad de rechazo se incrementa por 1,2 con cada nuevo injerto^{61,89}.

En algunos estudios, el **estado del cristalino** postoperatorio sí se ha relacionado con el riesgo de rechazo, con mayor incidencia acumulada de rechazo en ojos afáquicos (37,2% a 5 años) y ojos con LIO de cámara anterior (34,7%) respecto a ojos fáquicos (21,5%) y pseudofáquicos con LIO de cámara posterior (21%, $p = 0,00003$). Sin embargo, no demostró relación con la tasa de reversibilidad, aunque los ojos fáquicos tuvieron mejor porcentaje de rechazos irreversibles ($p = 0,24$)¹³⁷. En otro estudio, en el grupo de

rechazo reversible hubo mayor porcentaje de ojos fáquicos que en el de rechazo irreversible (56% frente a 35%, respectivamente, $p = 0,02$), y un menor porcentaje de ojos afáquicos (6% frente a un 25%, respectivamente, $p < 0,01$)¹²⁴. Por el contrario, en esta tesis el mayor porcentaje de rechazos fue en ojos fáquicos (57,1%) y pseudofáquicos con LIO de cámara posterior (46,4%), siendo inferior en ojos con LIO de cámara anterior (14,3%), y ningún ojo afáquico tuvo rechazo, pero se trataba de los grupos con menor tamaño ($p = 0,159$). En un estudio australiano también encontraron mayor incidencia de rechazo en ojos fáquicos (52%), que en pseudofáquicos (38%) y afáquicos (10%)¹²⁴.

La presencia de **vascularización** corneal ha sido descrita en numerosas publicaciones como un factor de riesgo tanto de rechazo inmune^{51,54,89,97,124,173}, como de la tasa de fracaso global¹⁰⁸. La presencia de neovascularización corneal preoperatoria se ha relacionado en la literatura con mayor riesgo de fracaso del tratamiento de un primer episodio de rechazo (OR ajustada 3,6, IC 95% 1,3-9,7, $p = 0,01$)¹²⁴. La supervivencia estimada en queratoplastias penetrantes en la muestra sí resultó significativamente superior en aquellos ojos sin vascularización, como se ha mencionado en el apartado de Supervivencia global y fracaso. Sin embargo, en esta tesis no se encontró una asociación significativa entre la presencia de vascularización y la aparición de rechazo ($p = 0,781$). Por el contrario, los ojos sin vascularización descrita tuvieron un mayor porcentaje de rechazo (40,7%) frente a los ojos vascularizados (36,4%). Es posible que la presencia de vascularización esté en parte sesgada por falta de descripción de la misma en las historias clínicas.

Aunque el rechazo fue más frecuente en ojos con **complicaciones precoces** que sin complicaciones, tanto de suturas (47,6% frente a 38%, respectivamente, $p = 0,431$), como de superficie ocular (44,7% frente a 37%, respectivamente, $p = 0,458$), y en aquellos con **complicaciones tardías de superficie** (42,9% frente a 39,4%,

respectivamente, $p = 0,779$), no se demostró una relación significativa en ningún caso. Tampoco la fecha de retirada de la sutura tuvo influencia en la aparición de rechazo ($p = 0,173$).

También en la literatura, se ha descrito un mayor riesgo de rechazo dependiente de la **edad** del receptor, cuanto más jóvenes, por una mayor inmunidad^{51,54,89}. Según los resultados del CCTS, los pacientes menores de 40 años tienen el doble de riesgo de rechazo y fracaso que pacientes mayores^{60,89}, y especialmente los pacientes pediátricos⁸⁹. En un estudio a 5 años, la edad del receptor demostró una relación significativa, con mayor tasa de rechazo en edades por debajo de 10 años (incidencia acumulada de rechazo a 5 años del 37,5%), y también entre 41 y 50 años (42,3%, $p = 0,00002$). El 100% de los rechazos en menores de 10 años fue irreversible, con OR de 1,76, aunque no se encontraron diferencias en el análisis multivariante por grupo de edad¹³⁷. En esta tesis, el grupo con menor porcentaje de rechazos fue el de edad comprendida entre 46 y 65 años (29,2%), y el que tuvo mayor porcentaje fue el de 66 a 79 años (53,8%). Los pacientes de 45 años o menores tuvieron un 41,4% de rechazos, y los de 80 o más mayores, un 33,3% ($p = 0,326$).

Se ha descrito mayor riesgo de rechazo según el **tamaño** del injerto, a mayor diámetro o injertos excéntricos, por mayor cercanía a los vasos del limbo^{3,51,54,60,124}. No se encontraron diferencias significativas según el diámetro de las queratoplastias penetrantes, pero aquellas de mayor tamaño tuvieron mayor porcentaje de rechazos (58,3% en > 8 mm frente a 40,6% en ≤ 8 mm, $p = 0,252$). Dentro de los 46 ojos que no tuvieron rechazo, el 89,1% tenían un tamaño ≤ 8 mm. En una serie de casos australiana, los injertos donantes grandes (> 9 mm), tuvieron más probabilidad de fracaso del tratamiento instaurado ante un rechazo, con una OR ajustada de 5,7 (IC 95% 1,3-24,9, $p = 0,02$). La frecuencia de rechazo fue inferior en injertos < 8 mm, que en aquellos ≥ 8

mm (22% vs 78%)¹²⁴. En QPP terapéuticas por queratitis microbiana en la India, no se encontraron diferencias en la presencia de rechazo según el tamaño del injerto, aunque fue menos frecuente en injertos < 9 mm (3,1%) que de 9-11 mm (7,1%, $p = 0,06$) y > 11 mm (10,7%, $p = 0,08$), respectivamente¹¹³.

El **glaucoma** ha demostrado tener relación con fracaso por rechazo en algunos artículos¹²⁴, mientras que en otros no ha supuesto un factor de riesgo de presencia de rechazo¹³⁷. Ha demostrado relación con un mayor porcentaje de irreversibilidad en ojos con glaucoma o PIO superior a 20 mmHg (71% de rechazos irreversibles, OR 1,76) frente a ojos sin glaucoma o con PIO igual o inferior a 20 mmHg (41%, $p = 0,009$)¹³⁷. En otro estudio, el 38% de los ojos con glaucoma que presentaron rechazo tuvieron un rechazo irreversible, frente a un 15% de respuesta al tratamiento ($p < 0,01$)¹²⁴. En esta tesis ni el glaucoma previo ($p = 0,117$), ni la presencia de glaucoma tras la cirugía ($p = 0,641$) tuvieron relación con la aparición de rechazo, y de hecho el rechazo se presentó más frecuentemente en ojos sin glaucoma (42,3% frente a 37,5%).

Todos los ojos intervenidos de QPP que presentaron **complicaciones infecciosas** durante el seguimiento, incluyendo seis recidivas herpéticas, una queratitis herpética *de novo*, un absceso fúngico y una sospecha de endoftalmitis, presentaron rechazo ($p = 0,009$).

Respecto a la posible influencia del **tratamiento**, la frecuencia de aplicación del tratamiento corticoideo tópico postoperatorio presentó una asociación significativa con la aparición de rechazo en queratoplastias penetrantes, teniendo menor incidencia de rechazo aquellos ojos sin tratamiento corticoideo a los 2 años de la cirugía (75% no tuvieron rechazo, frente a un 25% de rechazos, $p = 0,029$). En el resto de tiempos de seguimiento no se encontró una significación estadística, pero se mantiene la mayor proporción de no rechazo en los ojos sin tratamiento (con porcentajes alrededor del 70%),

por lo que parece que, a partir del segundo año de seguimiento, podría no tener influencia el tratamiento corticoideo en la aparición de rechazo. En el primer año, el porcentaje de rechazos en ojos no tratados fue del 44,4%, mientras que 55,6% no tuvieron rechazo. La fecha de retirada del corticoide tópico no tuvo relación con la presencia de rechazo ($p = 0,832$). Paradójicamente, el rechazo fue más frecuente en los ojos tratados con corticoide y ciclosporina tópicos que con corticoides en monoterapia (57,1% frente a 38,8%, $p = 0,0342$), aunque el número de ojos tratados con colirio de ciclosporina fue bajo (7 ojos, 7,6% de las queratoplastias penetrantes). El tratamiento sistémico tampoco demostró ninguna relación ($p = 0,211$). En la literatura, no se han encontrado diferencias en la respuesta al tratamiento del rechazo y la no reversibilidad con frecuencias de corticoide horario ($p = 0,85$) ni con tratamiento sistémico ($p = 0,18$)¹²⁴. En algunos estudios, el tratamiento tópico corticoideo se retiraba tras retirar completamente las suturas en casos de bajo riesgo, mientras que nunca se interrumpía en aquellos de alto riesgo, buscando la pauta esteroidea más baja que permitiese ausencia de episodios de rechazo¹³⁶.

El **tipo de rechazo** ha tenido relación con la irreversibilidad del mismo, siendo el endotelial (tanto difuso como progresivo con línea de Khodadoust), y los rechazos mixtos, los que ha presentado alrededor de un 50% de reversibilidad, mientras que el rechazo estromal y epitelial o subepitelial tuvieron un 0% de irreversibilidad ($p = 0,02$)¹³⁷. Por el contrario, en otro estudio de los factores de respuesta al tratamiento del rechazo, la presentación clínica del mismo con edema corneal tuvo mayor porcentaje de irreversibilidad a pesar de tratamiento que de resolución del rechazo (62% frente a >30%, $p < 0,01$), con una OR ajustada de fracaso por rechazo de 4,7 (CI 95% 1,7-13,2, $p < 0,01$), y fue la presentación más frecuente del primer episodio de rechazo (36%) frente a la línea de rechazo endotelial (8%)¹²⁴.

7.2. Rechazo en queratoplastias lamelares

El análisis estadístico de los factores de riesgo asociados a la aparición de rechazo en la muestra del Hospital Clínico San Carlos no fue posible debido al tamaño muestral insuficiente en esta categoría, con muy pocos ojos intervenidos mediante DALK, SALK y DSAEK. La incidencia de rechazo en la muestra fue del 20% en queratoplastias lamelares, siendo superior en DALK (33,3%) que en DSAEK (14,3%). En una revisión sistemática, el riesgo de rechazo de QPP frente a procedimientos lamelares fue significativamente superior para trasplantes completos, tanto en conjunto como respecto a lamelares anteriores y posteriores por separado. La OR de rechazo de queratoplastias penetrantes frente a lamelares (anteriores y posteriores) fue de 2.02 (IC 95% 1,39–2,95)¹⁴⁰.

7.2.1. Queratoplastias lamelares anteriores

El rechazo endotelial no existe en el caso de una **DALK**, dado que no se trasplanta un botón con endotelio donante. Además, el endotelio es la principal capa afectada en el proceso inmunológico del rechazo, por lo que es esperable un menor riesgo de rechazo si se preserva el endotelio receptor. Sí se puede presentar un rechazo estromal o epitelial tras la realización de una DALK, con incidencias reportadas entre un 3% y 14,3%^{130,196-198}, o incluso inferiores. En la revisión de la AAO, el rechazo inmune se presentó el 1% de las DALK, y la mayoría de los episodios ocurrieron durante el primer año postoperatorio. Según este estudio, parece ser que los pacientes con queratoconjuntivitis vernal tienen mayor riesgo de rechazo¹³⁴. El curso clínico es similar al de las queratoplastias penetrantes, y en la mayoría de los casos son tratados satisfactoriamente con corticoides¹³⁹. En un estudio a largo plazo en queratocono, la incidencia de rechazo estromal en DALK mediante “*big-bubble*” fue del 1,7%, y se resolvió con tratamiento¹⁵⁴.

En un meta-análisis de la tasa de rechazo comparando entre QPP y procedimientos lamelares anteriores, la OR de rechazo en QPP frente a lamelar anterior fue de 3,56 (IC 95% 1,76-7,20)¹⁴⁰. Una revisión en queratocono encontró que la DALK tiene menor probabilidad de rechazo que la QPP (OR 0,33, IC 95% 0,14-0,81, con grado de evidencia moderado)¹³⁹. Otro estudio comparativo entre ALK y QPP para patología no endotelial realizado en Francia, presentó una incidencia acumulada a los 3 años de episodios de rechazo del 10% en el grupo de ALK (IC 95% 4,2-15,7%) y del 23,2% en el grupo de QPP (IC 95% 16-30,4%, $p = 0,01$), y de rechazo irreversible del 0% y 5,2% (IC 95% 1,4-9, $p = 0,02$), respectivamente¹³⁶. No encontraron diferencias entre el tiempo medio de presentación del episodio de rechazo entre ambos grupos ($19,4 \pm 12,7$ meses en ALK vs $21,6 \pm 22$ meses en QPP, $p = 0,76$), siendo en ambos casos la aparición de rechazo más tardía que lo encontrado en esta tesis, donde tuvieron lugar antes del primer año de seguimiento. Todos los rechazos en ALK se resolvieron con tratamiento corticoideo tópico y recuperaron la transparencia¹³⁶. En estudios a largo plazo, la incidencia acumulada de episodios de rechazo a 5 años, ha sido más elevada para ojos intervenidos de QPP (23,8%) frente a ALK (15,1%, $p < 0,05$). Además, el porcentaje de irreversibilidad del rechazo y fracaso fue superior en QPP (24%), mientras que ningún caso intervenido mediante ALK con endotelio normal fracasó (0% de irreversibilidad, $p = 0,03$). En este estudio, también el tiempo medio de instauración del rechazo fue comparable entre QPP y ALK¹³⁷.

En la muestra de esta tesis, el total de los rechazos en los ojos intervenidos mediante DALK fueron epiteliales (no se subclasificó el rechazo entre epitelial y subepitelial), y la tasa de rechazo estromal fue del 0%. Globalmente presentaron rechazo un 33,3% de las DALK (dos ojos, un queratocono y un herpes), todos antes del primer año postoperatorio, acorde a los hallazgos de la revisión de la AAO, y se resolvieron con

tratamiento esteroideo tópico, también según lo descrito en otros estudios. Ninguno de esos ojos tuvo más episodios de rechazo. Sin embargo, en la serie comparativa de la tasa de rechazo entre ALK y QPP, ningún caso presentó rechazo epitelial, aunque un 8% fue clasificado como subepitelial, y la gran mayoría, el 92% de los rechazos, fueron estromales. En este estudio, las diferencias en el tipo de rechazo fueron significativas para ambas técnicas, ya que principalmente las QPP tuvieron rechazo endotelial (64%, $p < 0,001$)¹³⁶. En otra serie de casos comparativa entre DALK y QPP en queratocono y patología corneal sin afectación del endotelio, se produjo rechazo en el 12% del grupo intervenido mediante DALK, y en el 22% del grupo de QPP. En las DALK no se produjo ningún rechazo endotelial, siendo un 11% estromal, y un 1% subepitelial. En QPP el 15% fue endotelial, 1% epitelial, 1% subepitelial, 1% estromal, y 4% estromal y endotelial¹³⁵.

En una revisión de queratoplastias lamelares no encontraron publicaciones que señalasen episodios de rechazo inmunológico o fracaso del injerto en **SALK**¹³². Tampoco hubo casos de rechazo en los pocos ojos intervenidos mediante SALK de la muestra del Hospital Clínico San Carlos.

7.2.2. Queratoplastias lamelares posteriores

Se ha postulado que las **queratoplastias endoteliales** (DSAEK y DMEK) presentan una tasa de rechazo muy inferior respecto a las penetrantes^{51,199,200}, y el rechazo es casi exclusivamente endotelial¹²⁷. Según el registro australiano, la tasa de rechazo irreversible fue del 3% en queratoplastias endoteliales y del 30% para QPP¹³⁸. Sin embargo, resulta difícil comparar las tasas de rechazo entre queratoplastias endoteliales y QPP, dado que es más probable que los casos de QPP sean de alto riesgo o presenten factores que favorezcan el rechazo, como la neovascularización corneal o patología inflamatoria o cicatricial. Además, la tasa de rechazo posiblemente se encuentre influida

por el período de seguimiento, que es muy variable en los diferentes estudios, y es superior en las series de QPP que en las de lamelares. En un meta-análisis de la tasa de rechazo entre QPP y procedimientos lamelares posteriores, la OR de rechazo para QPP frente a lamelar posterior fue de 1,52 (IC 95% 1,00-2,32), con un tiempo de seguimiento superior para trasplantes de espesor completo¹⁴⁰. Es posible que la tasa de rechazo endotelial en DSAEK esté infravalorada, ya que muchos estudios no tienen seguimiento a largo plazo superior a 24 meses, y el seguimiento no se completa en el total de los casos¹²⁶. La confirmación del menor riesgo de rechazo de las queratoplastias endoteliales respecto a las penetrantes vendrá con estudios con seguimiento a largo plazo, que serán más comparables con lo publicado respecto a QPP.

Se sugiere este menor riesgo de rechazo en DSAEK que en QPP^{127,131,201}, en parte por una menor carga antigénica, falta de exposición del injerto a los mediadores inmunes presentes en la superficie ocular, y menor riesgo de rechazo inducido por suturas^{127,202}. No se ha reportado la presencia de rechazo epitelial en DSAEK, dado que se preserva el epitelio receptor. Por tanto, una de las principales ventajas potenciales de las queratoplastias endoteliales, es la menor incidencia de rechazo, especialmente de la DMEK (0,7-0,8%), dado que no se trasplanta ninguna capa del estroma^{50,203-205}.

En general, las tasas de rechazo en DSAEK son inferiores a las publicadas en referencia a la QPP, pero variables, desde 0% al 50%, con una media del 10%^{126,127,206-213}. En una revisión sistemática, los porcentajes de rechazo endotelial fueron inferiores, del 0,8% al 8,5%¹²⁸, y en otras revisiones entre 7,5% y 9%^{131,132}. En otras series con seguimiento inferior a un año, las tasas de rechazo en DSAEK han sido del 3-6%^{131,214,215}. El riesgo de rechazo de la DMEK descrito es 20 veces inferior al de la queratoplastia penetrante, y 15 veces inferior al de la DSAEK^{50,203}. Tanto Melles como Price reportan tasas muy bajas de rechazo endotelial en DMEK, inferiores al 1%, con seguimiento a 2

años^{132,203,204}. Según Price, la probabilidad de un episodio de rechazo al año y 2 años, es del 1 y 1% para DMEK, del 8% y 12% para DSEK, y del 14 y 18% para QPP, respectivamente^{132,203}.

En esta tesis, el rechazo en DSAEK fue del 14,3% (un ojo interenido por queratopatía bullosa con rechazo endotelial), tuvo lugar antes del primer año postoperatorio, y se resolvió con tratamiento corticoideo tópico. Dado el pequeño tamaño muestral del grupo de DSAEK es difícil comparar con lo encontrado en la literatura. Un estudio realizado en Nueva York en 353 casos de DSAEK, presentó una incidencia de rechazo del 8,5% (30 ojos), y la probabilidad de presentar rechazo fue incrementándose a lo largo del tiempo (6% en el primer año, 14% en el segundo año, y 22% en el tercer año). El tiempo medio de presentación del rechazo fue de 13 ± 10 meses. Las manifestaciones clínicas fueron las típicas del rechazo endotelial, con celularidad en cámara anterior, precipitados queráticos y línea de rechazo endotelial. La tasa de resolución fue del 73,3% con tratamiento esteroideo, con recuperación de la agudeza visual, con una recuperación media de $1,5 \pm 1,5$ meses. Se encontraron como factores de riesgo de rechazo, la interrupción del tratamiento postoperatorio con corticoides tópicos (HR 5,49, IC 95% 2,54-11,84, $p < 0,0001$), y la raza negra (HR 2,71, IC 95% 1,21-6,11, $p = 0,02$)¹²⁷. La probabilidad de rechazo si se suspendía el tratamiento esteroideo fue del 17% al primer año, 37% a los 2 años, y 55% a los 3 años, en comparación con probabilidades inferiores si había continuidad del tratamiento (3%, 7% y 10%, respectivamente). Sin embargo, la vascularización corneal no se asoció con rechazo, así como tampoco el tamaño grande del injerto (igual o superior a 8,5 mm), el sexo, la edad del receptor, la presencia de glaucoma, la indicación quirúrgica, la presencia de sinequias periféricas anteriores, la respuesta a los corticoides, o la realización de procedimientos en el mismo acto quirúrgico o posteriormente (cirugía de catarata, recambio de LIO o sutura

de LIO, reposición de tubo valvular, capsulotomía)¹²⁷. En otro estudio en Francia, la tasa de irreversibilidad y fracaso tras rechazo fue superior en QPP (64%) frente a DSEK (43%), aunque no fue significativa debido al bajo número de DSEK incluidas, y a la disparidad entre los diagnósticos preoperatorios¹³⁷.

7.3. Rechazo por grupo de riesgo

La presencia de rechazo en esta tesis fue significativamente superior en los casos de alto riesgo (en algo más de la mitad de los casos), con un tiempo estimado de aparición del primer episodio de rechazo más precoz con respecto a los otros grupos de riesgo. Se estima que el rechazo aparecería de media casi a los tres años y medio (41 meses) en ojos con alto riesgo, mientras que en ojos de bajo y medio riesgo aparecería a partir de los cinco años tras la cirugía ($p = 0,017$). En el primer año, la probabilidad de no presentar rechazo fue del 82% en ojos de bajo riesgo, frente al 64% en ojos de alto riesgo, y en el segundo año del 66% frente al 56%, respectivamente ($p = 0,017$). El riesgo de rechazo en el grupo de alto riesgo fue dos veces superior al grupo de bajo riesgo ($HR = 2,16$, $p = 0,022$).

En un estudio de cohortes retrospectivo publicado en Francia, incluyendo queratoplastias penetrantes y lamelares, el grado de riesgo del injerto influyó en la incidencia acumulada de episodios de rechazo a los 5 años, siendo superior en los casos de alto riesgo frente a los de bajo riesgo (37,1% vs 22,1%, $p = 0,0003$). Se observó una mayor incidencia de episodios de rechazo en receptores de alto riesgo, y además el rechazo tuvo mayor probabilidad de ser irreversible (58% de irreversibilidad frente a 43%, respectivamente, $p = 0,02$). La OR de la probabilidad de rechazo no reversible fue de 1,34 para los casos de alto riesgo frente a los de bajo riesgo¹³⁷.

8. PREVENCIÓN DEL FRACASO DEL INJERTO Y DEL RECHAZO

La adecuada evaluación preoperatoria de las características asociadas a alta tasa de fracaso o de rechazo juega un papel primordial en la prevención del fracaso del injerto y del rechazo inmune. El rechazo supone la principal causa de fracaso en queratoplastias, especialmente penetrantes, por lo que es fundamental prevenir su aparición para incrementar la supervivencia del injerto.

La detección de los casos de riesgo elevado de fracaso y rechazo es importante para poder adecuar el manejo con inmunomoduladores tópicos y / o sistémicos si fuese preciso. Los corticoides tópicos aislados en casos de alto riesgo pueden no ser suficientes para prevenir un rechazo inmune o un fracaso del injerto, y ser necesario asociar terapias inmunosupresoras tópicas y/o sistémicas. Además, tampoco se han encontrado diferencias significativas en la incidencia de rechazo entre el mantenimiento de corticoides tópicos a corto o largo plazo³. No hemos encontrado diferencias significativas en cuanto al tiempo medio de suspensión del tratamiento corticoideo tópico entre las queratoplastias penetrantes que tuvieron rechazo y las que no. Tampoco hubo diferencias en la aparición de rechazo según la frecuencia de la aplicación de corticoides tópicos desde el primer año del postoperatorio al quinto año, con excepción del segundo año, donde de hecho el porcentaje de queratoplastias penetrantes con rechazo fue menor en las que ya se había retirado el colirio de corticoide. El descenso de las curvas de supervivencia en cuanto a la aparición de rechazo, se produce hasta los 30 meses aproximadamente, para posteriormente estabilizarse, extrapolando que la mayoría de los rechazos aparecen durante los primeros dos años y medio, pero que la probabilidad de presentar un episodio de rechazo va aumentando con el tiempo. Concretamente el tiempo medio de aparición del primer episodio de rechazo en queratoplastias penetrantes tuvo lugar pasado el primer año (15,46 meses), y el segundo episodio pasado el segundo año

de seguimiento (25,86 meses). Respecto al fracaso global por cualquier causa, el descenso más marcado tiene lugar hasta aproximadamente los 24 meses, y por lo tanto el mayor porcentaje de fracasos en esta serie fue durante los primeros dos años, especialmente en el grupo de bajo riesgo. En los casos de alto riesgo, el descenso de la curva de fracaso total, y de aparición de rechazo se mantiene durante todo el tiempo de seguimiento de esta tesis. Además, la aparición de rechazo estimada fue más precoz en las queratoplastias de alto riesgo. En el grupo de queratoplastias penetrantes, la tasa de riesgo de rechazo en alto riesgo fue el doble que los casos de bajo riesgo. Parece razonable, por tanto, pensar que el tratamiento esteroideo tópico se deba mantener al menos durante los primeros dos a tres años en los trasplantes de espesor completo de bajo riesgo, para prevenir el fracaso y el rechazo inmune. En casos de alto riesgo, probablemente se deba prolongar el mantenimiento en el tiempo, asociando otras terapias inmunosupresoras si fuese necesario.

Se debe individualizar cada caso y definir los factores que eleven el riesgo de fracaso de una queratoplastia. A partir de esta individualización, se podrán elegir los fármacos más adecuados para cada paciente, así como ajustar la duración, dosis y frecuencia de estos tratamientos, para controlar o reducir la respuesta inmune del receptor frente al tejido corneal donante. Los corticoides sistémicos se siguen utilizando como profilaxis y tratamiento del rechazo. En la muestra de esta tesis, el 69,1% recibieron una dosis media de prednisona oral inicial de 50 mg, durante algo más de cuatro meses de media, aunque en algunos casos se mantuvo hasta el primer año del postoperatorio, con pauta de descenso gradual. Este tratamiento fue más frecuente en queratoplastias penetrantes que en el resto de técnicas.

Por vía tópica, la ciclosporina A y el tacrolimus pueden disminuir el riesgo de rechazo en casos de alto riesgo. Por vía sistémica, la ciclosporina A no ha demostrado

claramente mejorar la supervivencia de casos de alto riesgo o la tasa de rechazo y posee numerosos efectos adversos, pero el tacrolimus sí es eficaz, con menos efectos secundarios. Ambos se pueden utilizar como inmunosupresores en el tratamiento del rechazo agudo. En muchas ocasiones, datos referentes al tratamiento profiláctico del rechazo por vía sistémica no se encontraban reflejados en la historia clínica, por lo que no se pueden establecer conclusiones válidas.

9. PÉRDIDA DE CELULARIDAD ENDOTELIAL

Como se ha mencionado anteriormente, en las queratoplastias se ha descrito una pérdida de células endoteliales progresiva que se produce con mayor rapidez que en ojos normales^{97,175-177}.

8.1. Pérdida de células endoteliales en queratoplastias penetrantes

La pérdida de células endoteliales es una complicación clásica en las queratoplastias penetrantes, y puede utilizarse como medida de la supervivencia del injerto. En esta tesis fue difícil estimar el grado de pérdida de densidad endotelial, por ausencia de datos en la mayoría de las historias clínicas. Con los datos disponibles, la pérdida media de células endoteliales en queratoplastias penetrantes fue significativa a los 2 años de seguimiento (pérdida de $900 \pm 420,88$ células, $p = 0,001$), y parcialmente significativa en el primer año (pérdida de $341,2 \pm 545,3$ células, $p = 0,053$). Durante el primer año postoperatorio, un 61,8% de las queratoplastias penetrantes presentaban recuentos superiores a 2000 células endoteliales, y ningún ojo tuvo recuentos por debajo de 1000 células. La celularidad endotelial media fue de 2136 células. Sin embargo, a partir del primer año, un 60,6% tenían entre 1000 y 2000 células, y la celularidad media fue de 2000 células endoteliales. Analizando la diferencia del recuento endotelial a los 3

meses y al final del seguimiento de los casos disponibles, la pérdida también fue significativa (pérdida de $1.076,3 \pm 827,4$ células, $p = 0,001$). Aunque la probabilidad de supervivencia a los 2 años en QPP con recuentos al final del seguimiento < 1000 células/mm² fue inferior a los ojos con 1000-2000 células/mm², las diferencias no fueron significativas (75% frente al 92%, respectivamente, $p = 0,439$). Los datos del conteo endotelial al final del seguimiento solamente estuvieron disponibles en 34 casos.

En el Cornea Donor Study, la pérdida de células endoteliales en queratoplastias penetrantes descrita se situó entre el 69% y el 75% a los 5 años, en función de la edad del donante (12-65 años frente a 66-75 años, respectivamente)^{126,216}. En otro estudio se evidenció el bajo recuento endotelial a largo plazo en QPP por queratocono, con una celularidad media de $695 \pm 113,6$ células/mm² a los 10-17 años del trasplante (seguimiento medio de $13,3 \pm 2,4$ años). Hay que tener en cuenta que el tamaño muestral era pequeño, incluyendo solamente 22 ojos intervenidos de QPP por queratocono¹²².

8.2. Pérdida de células endoteliales en queratoplastias lamelares anteriores

Una de las ventajas de las queratoplastias lamelares anteriores es la menor pérdida de celularidad endotelial, al preservar esta capa. Numerosos estudios ponen de manifiesto que los ojos intervenidos mediante DALK presentan una mayor densidad de células endoteliales que los ojos operados mediante QPP, en cualquier tiempo del postoperatorio, siendo generalmente significativa la diferencia a partir de los 6 meses¹³⁴. La pérdida de células donantes endoteliales tras QPP se atribuye al trauma quirúrgico, pero también a la redistribución de células endoteliales y a episodios de rechazo. Por el contrario, la pérdida de las células endoteliales receptoras tras DALK se atribuye principalmente al trauma de la cirugía (especialmente si hay perforación de la MD o inyección de aire o gas en cámara anterior), y se estabiliza en el postoperatorio precoz a los 6 meses^{130,134}.

Durante los primeros 6 meses se han detectado tasas de pérdida de celularidad endotelial del 33% tras QPP y del 11-13% tras DALK, siendo el período de tiempo de mayor pérdida en este último grupo, posteriormente estabilizándose en torno a un 1-2% anual^{130,158,170}. Este hecho es importante en el caso del queratocono, ya que los pacientes generalmente son más jóvenes, y por tanto con mayor esperanza de vida, por lo que la técnica de DALK ofrece la ventaja de una mayor preservación del endotelio a lo largo del tiempo¹³⁴. En otro estudio a largo plazo de DALK “*big-bubble*” por queratocono, encontraron una pérdida de células endoteliales media del $8,1 \pm 4,6\%$, $10,5 \pm 5,7\%$, $15,1 \pm 14,8\%$ y $22,5 \pm 15,9\%$ al año, 2, 6, y 8 años, respectivamente, y la densidad endotelial media preoperatoria fue de 2797 ± 561 células/mm²¹⁵⁴.

Según los datos de una serie de casos comparativa del año 2012, la densidad de células endoteliales fue significativamente superior para DALK que para QPP en casos de queratocono en todos los tiempos de seguimiento ($p < 0,001$). La pérdida postoperatoria de células endoteliales a los 5 años fue de -22,3% en el grupo de DALK, y de -50,1% en el de QPP ($p < 0,0001$). La tasa de pérdida anual precoz fue de -8,3% y de -15,2% por año, y la tasa de pérdida anual tardía de -3,9% y -7,8% por año, respectivamente ($p < 0,001$). Los autores estiman que la densidad de células endoteliales decrece un 50% cada 29 años en DALK, mientras que en queratoplastias penetrantes sucede cada 10 años. Además, la mayor pérdida endotelial a 5 años fue en el grupo de disección manual respecto al de “*big-bubble*”¹³⁵.

8.3. Pérdida de células endoteliales en queratoplastias lamelares posteriores

En las queratoplastias endoteliales sí puede producirse pérdida de densidad celular endotelial, teniendo lugar la mayor pérdida en los primeros 6 meses. En esta tesis no se pudo analizar el porcentaje de pérdida, debido al tamaño muestral insuficiente, ya que en

los únicos dos casos de DSAEK que no tuvieron fracaso primario del injerto, no se encontraron datos de la microscopia especular en la historia clínica.

En la revisión de la AAO, el porcentaje de pérdida de células endoteliales en DSAEK a los 6 meses fue del 25-54% (media 37%), y a los 12 meses del 24-61% (media 42%). Parece que la pérdida de células endoteliales es superior en DSAEK a los 6 meses, pero similar a la QPP a los 12 meses, aunque es difícil estimar estos datos por falta de estudios de seguimiento a largo plazo con análisis de la celularidad endotelial^{126,131}. La pérdida de la densidad de células endoteliales central descrita por Price y Terry en DS(A)EK es del 32-34% a los 6 meses, del 34-36% a los 12 meses^{131,145,217,218}. Comparando según el corte del lentículo, la pérdida de células endoteliales fue mayor en aquellos lentículos cortados por el cirujano, respecto al tejido pre-cortado^{131,219}.

Esta pérdida de células endoteliales en queratoplastias endoteliales, está descrita con cambios desde 2575 ± 260 células/mm² en DMEK y 2502 ± 220 células/mm² en DSAEK antes de la cirugía, a 1520 ± 299 células/mm² y 1532 ± 495 células/mm² a los 6 meses, respectivamente^{132,220}, y siendo comparable entre ambas técnicas al año de la cirugía^{132,143}. En el grupo de Melles, la densidad de células endoteliales media a los 6 meses de la DMEK fue de 1660 ± 470 células/mm²¹⁴⁴, y en el de Price, la pérdida de células endoteliales al año de la cirugía fue del 36%, teniendo lugar la mayor parte durante los primeros 3 meses (31%)¹⁴⁹.

Ha sido reportado que el tamaño de la incisión en DSAEK influye significativamente en la pérdida endotelial, ya que incisiones más pequeñas presentan mayor compresión y daño del endotelio, independientemente de la técnica de inserción del lentículo (comparando incisiones de 3-3,2 mm frente a 5 mm)^{131,210,221}.

10. LIMITACIONES

Entre las limitaciones de esta tesis, se encuentra en primer lugar el tratarse de un estudio retrospectivo y unicéntrico, con un tamaño muestral pequeño. Dentro de la muestra existe también una asimetría y diferencia de tamaño de los grupos separados por técnica quirúrgica, siendo el grupo de queratoplastias penetrantes ampliamente superior en número de casos respecto a otras técnicas (78,8% de casos de queratoplastia penetrante). Esto supone pocos ojos intervenidos mediante SALK, DALK y DSAEK, y por tanto los resultados obtenidos en la comparación por técnicas quirúrgicas deben interpretarse con cautela, y deberían ser confirmados por estudios comparativos con homogeneidad en los grupos.

Respecto al escaso número de cirugías realizadas mediante técnicas lamelares, es importante recalcar que el período de tiempo de realización de las cirugías incluidas en esta tesis coincide con la introducción a nivel mundial de las queratoplastias lamelares, especialmente endotelial (DSAEK). Precisamente a partir de los años 2006 y 2007 es cuando comienza la amplia extensión de las queratoplastias lamelares hasta acabar imponiéndose frente a la queratoplastia penetrante en la mayoría de patologías corneales. El período de estudio de esta tesis coincide con la curva de aprendizaje de los cirujanos, y probablemente explica el elevado porcentaje de casos de fracaso primario y luxaciones del injerto en DSAEK. En la actualidad, la propia DSAEK ha sido superada por los excelentes resultados obtenidos mediante DMEK.

La falta de datos de las historias clínicas supone otra limitación, y puede deberse a varias causas. Por un lado, existen datos no introducidos sistemáticamente en la historia clínica en todas las visitas. Además, se produce cierta imprecisión en la exactitud de los datos introducidos en la historia clínica por diferentes cirujanos, con una variabilidad interindividual en su recogida. Por último, se ha producido la pérdida de cierta

documentación de algunas historias clínicas, al tratarse de registros archivados en papel y no en formato electrónico.

Para poder establecer un mejor análisis de los resultados refractivos y fracaso de las diferentes técnicas de queratoplastia, se debería realizar un estudio comparativo entre grupos homogéneos de queratoplastias penetrantes, lamelares anteriores y posteriores, y con mayor tamaño muestral, para poder obtener diferencias estadísticamente significativas que se puedan extrapolar a conclusiones válidas. Además, resultaría interesante hacer un seguimiento más largo en el tiempo, con recogida prospectiva de datos para minimizar las pérdidas de información, y poder obtener funciones de supervivencia a largo plazo.

Conclusiones

1. Las tres principales patologías que condujeron a una queratoplastia en esta tesis, especialmente en el grupo de penetrantes, coinciden con las causas publicadas en la mayoría de estudios occidentales: queratopatía bullosa, retrasplantes y ectasia corneal.
2. La queratoplastia penetrante fue la técnica quirúrgica más frecuentemente realizada en el hospital Clínico San Carlos durante el período 2006-2007, al igual que en las grandes series publicadas en diferentes países. El progresivo cambio de queratoplastia penetrante por lamelares se produjo precisamente alrededor de esos años, lo que concuerda con el bajo porcentaje de DSAEK y DALK realizadas en la muestra de esta tesis, aunque son consistentes con publicaciones de la misma época.
3. Se produjo una mejoría de la agudeza visual media mejor corregida significativa durante todos los tiempos de seguimiento. Más de la mitad de las queratoplastias totales de la muestra y de las penetrantes ganaron agudeza visual al final del seguimiento. La DALK fue la técnica con mejores resultados, ya que todos los casos mejoraron la visión. Los peores resultados visuales se obtuvieron en las DSAEK, probablemente influenciados por el inicio de la curva quirúrgica de esta técnica.
4. En queratoplastias penetrantes, los ojos con ectasia corneal, los fágicos al final del seguimiento, y aquellos con AV preoperatoria mejor, tuvieron AV finales más altas. Los ojos afágicos o con LIO de cámara anterior, los ojos originalmente con patología traumática o perforación, y descompensación secundaria a glaucoma o uveítis, aquellos con AV preoperatoria más baja, en los que no se llevó a cabo ningún procedimiento corrector refractivo, los que fracasaron en los primeros dos años desde

la cirugía, y los que tuvieron un rechazo irreversible en el primer episodio, tuvieron peor agudeza visual final.

5. Los parámetros topográficos, paquimetría y queratometría media, mejoraron al final del seguimiento. El astigmatismo corneal topográfico fue superior en el grupo de escleroqueratoplastias y lamelares periféricas, en el que no se llevó a cabo ningún procedimiento corrector más allá del uso de gafas.
6. Las complicaciones de superficie ocular de aparición precoz en el postoperatorio, más frecuentemente alteraciones de la epitelización, fueron significativamente más frecuentes en penetrantes y pueden comprometer la viabilidad del injerto.
7. El glaucoma fue una complicación prácticamente exclusiva de queratoplastias penetrantes, a excepción de una DSAEK. La mitad de los ojos ya lo presentaban preoperatoriamente, incluyendo casos de glaucoma congénito, que fue uno de los factores de fracaso más importantes.
8. La elevada tasa de dislocación en DSAEK, que condujo a fracaso primario, se puede atribuir al inicio de la curva de aprendizaje de esta cirugía en este centro.
9. La supervivencia a corto-medio plazo en las queratoplastias penetrantes fue alta y comparable a otras series. A largo plazo, a 5 años, ha sido inferior, posiblemente influenciado por la falta de registros completos documentados en ese plazo de tiempo, al tratarse de un estudio retrospectivo, y al tamaño muestral pequeño.
10. Las queratoplastias penetrantes con patología original herpética tuvieron significativamente mayor porcentaje de rechazos, así como los ojos con complicaciones por microorganismos, fundamentalmente recidiva herpética.
11. La ectasia corneal fue la única categoría que fue un factor protector de riesgo de fracaso. En el grupo de penetrantes, el porcentaje de fracaso y de rechazo fue el más bajo.

12. El riesgo de fracaso se fue incrementando progresivamente con el número de queratoplastias previas, aunque no hubo relación significativa con el riesgo de rechazo.
13. La vascularización del injerto y el diámetro > 8 mm en queratoplastias penetrantes tuvo un riesgo de fracaso significativamente superior, con menor supervivencia estimada, aunque no de aparición de rechazo.

Bibliografía

1. 2016-2017 Basic and Clinical Science Course, Section 02: Fundamentals and Principles of Ophthalmology. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2017.
2. 2016-2017 Basic and Clinical Science Course, Section 08: External Disease and Cornea. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2017.
3. Barraquer RI, Álvarez de Toledo J, et al. Queratoplastias: nuevas técnicas para el siglo XXI. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2016.
4. Villarubia Cuadrado A. Trasplante de endotelio corneal. Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2010.
5. Mannis MJ, Krachmer JH. Keratoplasty: a historical perspective. *Surv Ophthalmol*. 1981 Mar-Apr;25(5):333-338.
6. Pellier de Quengsy G. Précis au cours d'operations sur la chirurgie des yeux. Paris: Didot; 1789.
7. Reinsinger F. Die Keratoplasik, ein Versuch zur Erweiterung der Angenheilkunst. *Bayersische Annalen*. 1824;1:217-215.
8. Bigger S. Inquiry into the possibility of transplanting the cornea, with the view of relieving blindness (hitherto deemed incurable) caused by several diseases of that structure. *Dublin J Med Sci*. 1837;11:408-417.
9. Kissam RS. Ceratoplastice in Man. *NY J Med*. 1844; 2:281-282.
10. Von Hippel A. Eine neue Methode der Hornhauttransplantation. *Archiv für Ophthalmol*. 1888;34:108.
11. Zirm E. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. *Archiv für Ophthalmol*. 1906;64:580-593.
12. Moffatt SL, Cartwright VA, Stumpf TH. Centennial review of corneal transplantation. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2005;33:642-657.
13. Filatov V. My Path in Science. Moscow: Foreign Languages Publishing House; 1957.
14. Castroviejo R. New method of corneal transplantation. Final report. *Proc Staff Meetings Mayo Clinic*. 1932;6:669.
15. Castroviejo R. Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 1941;24:1-20.
16. Paufigue L, Sourdille GP, Offret G. Les Greffes de la Corneé. París: Masson & Cie; 1948.
17. Maumenee AE. The influence of donor-recipient sensitization on corneal grafts. *Am J Ophthalmol*. 1951;34:142-152.
18. Barraquer JJ. Technique of penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 1950;33:6-17.
19. Malbrán E. Lamellar keratoplasty in keratoconus. En: King JH, McTigue JW, eds. *The Cornea World Congress*. Washington DC: Butterworths; 1965. p. 511-518.
20. Archila EA. Deep lamellar keratoplasty dissection of host tissue with intrastromal air injection. *Cornea*. 1984-85;3:217-218.
21. Sugita J, Kondo J. Lamellar keratoplasty and Deep lamellar keratoplasty. *Folia Ophthalmol Jpn*. 1994;451:1-3.
22. Tsubota K, Kaido M, Monden Y, Satake Y, Bissen-Miyajima H, Shimazaki J. A new surgical technique for deep lamellar keratoplasty with single running suture adjustment. *Am J Ophthalmol*. 1998;126:1-8.
23. Melles GR, Lander F, Rietveld FJ, Remeijer L, Beekhuis WH, Binder PS. A new surgical technique for deep, stromal anterior lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:327-333.

24. Melles GR, Remeijer L, Geerards AJM, Beekhuis WH. A quick surgical technique for deep, anterior lamellar keratoplasty using viscodissection. *Cornea*. 2000;19:427-432.
25. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28:398-403.
26. Behrooz MJ, Daneshgar F. "Large-bubble" modification of "big-bubble" technique for performing maximum-depth anterior lamellar keratoplasty. *Cornea*. 2010;29:820-824.
27. Scordia V, Beltz J, Busin M. Small-bubble deep anterior lamellar keratoplasty technique. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132:1369-1371.
28. Barraquer JI, ed. Queratoplastia: problemas que plantea la fijación del injerto. En: 16th Concilium Ophthalmologicum Acta. London: British Medical Association; 1951; p. 999-1004.
29. Tillett CW. Posterior lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 1956; 41:530-533.
30. Jones D, Culbertson W. Endothelial lamellar keratoplasty (ELK). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:576.
31. Melles GR, Eggink FA, Lander F, Pels E, Rietveld FJ, Beekhuis WH, et al. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea*. 1998;17:618-626.
32. Melles GR, Lander F, Beekhuis WH, Remeijer L, Binder PS. Posterior lamellar keratoplasty for a case of pseudophakic bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol*. 1999;127:340-341.
33. Melles GR, Lander F, van Dooren BR, Pels E, Beekhuis WH. Preliminary clinical results of posterior lamellar keratoplasty through a sclerocorneal pocket incision. *Ophthalmology*. 2000;107:1850-1856.
34. Melles GR, Lander F, Nieuwendaal C. Sutureless, posterior lamellar keratoplasty: a case report of modified technique. *Cornea*. 2002;21:325-327.
35. Terry MA, Ousley PJ. Endothelial replacement without surface corneal incisions or sutures: topography of the deep lamellar endothelial keratoplasty procedure. *Cornea*. 2001 Jan;20(1):14-18.
36. Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty in the first United States patients: early clinical results. *Cornea*. 2001 Apr;20(3):239-243.
37. Terry MA, Ousley PJ. Replacing the endothelium without surface corneal incisions or sutures: the first United States clinical series using the deep lamellar endothelial keratoplasty procedure. *Ophthalmology*. 2003 Apr;110(4):755-764.
38. Terry MA, Ousley PJ. In pursuit of emmetropia: spherical equivalent refraction results with deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK). *Cornea*. 2003 Oct;22(7):619-626.
39. Terry MA, Ousley PJ. Rapid visual rehabilitation after endothelial transplants with deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK). *Cornea*. 2004 Mar;23(2):143-153.
40. Terry MA, Ousley PJ. Small-incision deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK): six-month results in the first prospective clinical study. *Cornea*. 2005 Jan;24(1):59-65.
41. Terry MA, Ousley PJ. Stability of vision, topography, and endothelial cell density from 1 year to 2 years after deep lamellar endothelial keratoplasty surgery. *Ophthalmology*. 2005 Jan;112(1):50-57.
42. Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty visual acuity, astigmatism, and endothelial survival in a large prospective series. *Ophthalmology*. 2005 Sep;112(9):1541-1549.
43. Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty: early complications and their management. *Cornea*. 2006 Jan;25(1):37-43.

44. Melles GR, Wijdh RH, Nieuwendaal CP. A technique to excise the Descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea*. 2004 Apr;23(3):286-288.
45. Price FW Jr, Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 50 eyes: a refractive neutral corneal transplant. *J Refract Surg*. 2005 Jul-Aug;21(4):339-345.
46. Price FW Jr, Price MO. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty in 200 eyes: Early challenges and techniques to enhance donor adherence. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Mar;32(3):411-418.
47. Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea* 2006 Sep;25(8):886-889.
48. Price MO, Price FW Jr. Descemet's stripping with endothelial keratoplasty: comparative outcomes with microkeratome-dissected and manually dissected donor tissue. *Ophthalmology*. 2006 Nov;113(11):1936-1942.
49. Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea*. 2006 Sep;25(8):987-990.
50. Ple-Plakon PA, Shtein RM. Trends in corneal transplantation: indications and techniques. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014 Jul;25(4):300-305.
51. Di Zazzo A, Kheirkhan A, Abud TB, Goyal S, Dana R. Management of high-risk corneal transplantation. *Surv Ophthalmol*. 2017 Nov-Dec;62(6):816-827.
52. Lam H, Dana MR. Corneal graft rejection. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(1):31-41.
53. Amouzegar A, Chauhan SK, Dana R. Alloimmunity and tolerance in corneal transplantation. *J Immunol*. 2016;196(10):3983-3991.
54. Panda A, Vanathi M, Kumar A, Dash Y, Priya S. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol*. 2007 Jul-Aug;52(4):375-396.
55. Koay PY, Lee WH, Figueiredo FC, *et al*. Opinions on risk factors and management of corneal graft rejection in the United Kingdom. *Cornea*. 2005;24:292-296.
56. Miedziak AI, Tambasco FP, Lucas-Glass TC, *et al*. Evaluation of triggers for corneal graft rejection. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1999;30:133-139.
57. Polak FM. Corneal transplantations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1973;12:85-93.
58. Maumenee AE. Clinical aspects of the corneal homograft reaction. *Invest Ophthalmol*. 1962;1:244-252.
59. Polak FM. Histopathological and histochemical alterations in the early stage of graft rejection. *J Exp Med*. 1962;116:709-713.
60. Maguire MG, Stark WJ, Gottsch JD, *et al*. Risk factors for corneal graft failure and rejection in the Collaborative Corneal Transplantation Studies. Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Ophthalmology*. 1994;101(9):1536-1547.
61. The collaborative corneal transplantation studies (CCTS). Effectiveness of histocompatibility matching in high-risk corneal transplantation. The Collaborative Corneal Transplantation Studies Research Group. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(10):1392-1403.
62. Boisjoly HM, Tourigny R, Bazin R, *et al*. Risk factors of corneal graft failure. *Ophthalmology*. 1993;100:1728-1735.
63. Hoffmann F, Pahlitzsch T. Predisposing factors in corneal graft rejection. *Cornea*. 1989;8:215-219.
64. Inoue K, Amano S, Oshika T, *et al*. Risk factors for corneal graft failure and rejection in penetrating keratoplasty. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79:251-255.
65. Koay PY, Lee WH, Figueiredo FC, *et al*. Opinions on risk factors and management of corneal graft rejection in the United Kingdom. *Cornea*. 2005;24:292-296.
66. Mayer DJ, Casey TA. Reducing the risk of corneal graft rejection. A comparison of different methods. *Cornea*. 1987;6:261-268.

67. Miedziak AI, Tambasco FP, Lucas-Glass TC, *et al.* Evaluation of triggers for corneal graft rejection. *Ophthalmic Surg Lasers.* 1999;30:133-139.
68. Price MO, Thompson RW, Price FW. Risk factors for various causes of failure in initial corneal grafts. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1087-1092.
69. Vail A, Gore SM, Bradley BA, *et al.* Clinical and surgical factors influencing corneal graft survival, visual acuity, and astigmatism. Corneal Transplant Follow-up Study Collaborators. *Ophthalmology.* 1996;103:41-49.
70. Volkar-Dieben HJ, D-Amaroj: Kok-Van Alphen CC. Hierarchy of prognostic factors for corneal survival. *Aust NZ J Ophthalmol.* 1987;15:11-18.
71. Vail A, Gore SM, Bradley BA, *et al.* Influence of donor and histocompatibility factors on corneal graft outcome. *Transplantation.* 1994;58(11):1210-1216.
72. D'Amaro J, Volker-Dieben HJ, Kruit PJ, *et al.* Influence of pretransplant sensitization on the survival of corneal allografts. *Transplant Proc.* 1991;23:368-372.
73. Hill JC. High risk corneal grafting. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:945.
74. Casey TA, Mayer DJ. Rejection in Corneal grafting, principles and practice. San Francisco: Saunders; 1984. pp 309-324.
75. Khodadoust AA, AbKizadeh A. The rate of corneal rejection after previous rejection reaction. En: Silverstein AM, O'Connor GR, eds. *Immunology and Immunopathology of the Eye.* New York: Masson; 1979. pp. 271-283.
76. Khodadoust AA, Karnema Y. Corneal grafts in the second eye. *Cornea.* 1984;3:17-20.
77. Maumenee AE. The influence of donor recipient sensitization on corneal grafts. *Am J Ophthalmol.* 1951;34:142-152.
78. Shapiro MB, Mandel MR, Krachmer JH. Rejection. En: Bright B, ed. *Corneal Surgery, Theory, Technique and Tissues.* St Louis: CV Mosby Company, ed 2; 1997. pp. 254-268.
79. Tham VM, Abbott RL. Corneal graft rejection: recent updates. *Int Ophthalmol Clin.* 2002;42:105-113.
80. Smolin G, Goodman D. Corneal graft reaction. *Int Ophthalmol Clin.* 1988;28:30-36.
81. Smolin G, Biswell R. Corneal graft rejection associated with anterior iris adhesion: case report. *Ann Ophthalmol.* 1978;10:1603-1604.
82. Jonas JB, Rank RM, Budde WM. Immunologic graft reactions after allogenic penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:437-443.
83. Sanfilippo F, MacQueen JM, Vaughn WK, Foulks GN. Reduced graft rejection with good HLA-A and B matching in high-risk corneal transplantation. *N Engl J Med.* 1986;315(1):29-35.
84. Musch DC, Meyer RF. Risk of endothelial rejection after bilateral penetrating keratoplasty. *Ophthalmology.* 1989;96(8):1139-1143.
85. Alldredge OC, Krachmer JH. Clinical types of corneal transplant rejection. Their manifestations, frequency, preoperative correlates, and treatment. *Arch Ophthalmol.* 1981; 99: 599-604.
86. Arentsen JJ. Corneal transplant allograft reaction: possible predisposing factors. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1983; 81:361-402.
87. Williams KA, Roder D, Esterman A, *et al.* Factors predictive of corneal graft survival. Report from the Australian Corneal Graft Registry. *Ophthalmology.* 1999;99:403-414.
88. Romano V, Hopkinson C, Kaye RA, Steger B, *et al.* The influence of donor and recipient gender incompatibility on corneal transplant rejection and failure. *Am J Transplant.* 2017;17:210-217.

89. Jabbehdari S, Baradaran Rafii A, Yazdanpanah G, Hamrah P, Holland EJ, Djalilian AR. Update on the management of high-risk penetrating keratoplasty. *Curr Ophthalmol Rep*. 2017 March;5(1):38-48.
90. Abud TB, Di Zazzo A, Kheirkhan A, Dana R. Systemic immunomodulatory strategies in high-risk corneal transplantation. *J Ophthalmic Vis Res*. 2017;12(1):81-92.
91. Sloper CML, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus (FK506) in the management of high-risk corneal and limbal grafts. *Ophthalmology*. 2001;108:1838-1844.
92. Joseph A, Raj D, Shanmuganathan V, Powell RJ, Dua HS. Tacrolimus immunosuppression in high-risk corneal grafts. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:51-55.
93. Kim MJ, Kim JH, Jeon HS, Wee WR, Hyon JY. Effect of histocompatibility Y antigen matching on graft survival in primary penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2018;37:33-38.
94. Bajracharya L, Gurung R, Demarchis EH, Oliva M, Ruit S, Tabin G. Indications for keratoplasty in Nepal: 2005-2010. *Nepal J Ophthalmol*. 2013 Jul-Dec;5(2):207-214.
95. Park CY, Lee JK, Gore PK, Lim C-Y, Chuck RS. Keratoplasty in the United States: a 10-year review from 2005 through 2014. *Ophthalmology*. 2015;122:2432-2442.
96. Dobbins KRB, Price FW Jr, Whitson WE. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in the Midwestern United States. *Cornea*. 2000;19(6):813-816.
97. Thompson RW, Price MO, Bowers PJ, Price FW. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2003;110:1396-1402.
98. Kang PC, Klintworth GK, Kim T, Carlson AN, Adelman R, Stinnett S, Afshari NA. Trends in the Indications for Penetrating Keratoplasty 1980-2001. *Cornea*. 2005;24:801-803.
99. Chen WL, Hu FR, Wang II. Changing indications for penetrating keratoplasty in Taiwan from 1987 to 1999. *Cornea*. 2001;20:141-144.
100. Dandona L, Ragu K, Janarthanan M, Naduvilath TJ, Shenoy R, Rao GN. Indications for penetrating keratoplasty in India. *Indian J Ophthalmol*. 1997;45:163-168.
101. Kim BZ, Meyer JJ, Brookes NH, Moffatt SL, Twohill HC, Pendergrast DG, Sherwin T, McGhee CNJ. New Zealand trends in corneal transplantation over the 25 years 1991-2015. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:834-838.
102. Flockerzi E, Maier P, Böhringer D, Reinshagen H, Kruse F, Cursiefen C, *et al*. Trends in corneal transplantation from 2001 to 2016 in Germany: a report of the DOG-Section Cornea and its keratoplasty registry. *Am J Ophthalmol*. 2018;188:91-98.
103. Keenan TD, Jones MN, Rushton S, Carley FM. Trends in the indications for corneal graft surgery in the United Kingdom: 1999 through 2009. *Arch Ophthalmol*. 2012 May;130(5):621-628.
104. Cosar CB, Sridhar MS, Cohen EJ, Held EL, Alvim P de T, Rapuano CJ, *et al*. Indications for Penetrating Keratoplasty and Associated Procedures, 1996-2000. *Cornea*. 2002;21(2):148-151.
105. Ghosheh FR, Cremona F, Ayres BD, Hammersmith KM, Cohen EJ, Raber IM *et al*. Indications for Penetrating Keratoplasty and Associated Procedures, 2001-2005. *Eye Contact Lens*. 2008 Jul;34(4):211-214.
106. Frigo AC, Fasolo A, Capuzzo C, Fornea M, Belluci R, Busin M, *et al*. Corneal transplantation activity over 7 years: changing trends for indications, patient demographics and surgical techniques from the Corneal Transplant Epidemiological Study (CORTES). *Transplant Proc*. 2015 Mar;47(2):528-535.
107. Cunningham WJ, Brookes NH, Twohill HC, Moffatt SL, Pendergrast DG, Stewart JM, McGhee CN. Trends in the distribution of donor corneal tissue and

- indications for corneal transplantation: the New Zealand National Eye Bank Study 2000-2009. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Mar;40(2):141-147.
108. Williams KA, Lowe MT, Bartlett CM, Kelly L, Coster DJ. The Australian Corneal Graft Registry: 2007 report. Adelaide: Flinders University Press; 2007.
 109. Darlington JK, Adrean SD, Schwab IR. Trends of penetrating keratoplasty in the United States from 1980 to 2004. *Ophthalmology*. 2006;113:2171-2175.
 110. Boimer C, Lee K, Sharpen L, Mashour RS, Slomovic AR. Evolving surgical techniques of and indications for corneal transplantation in Ontario from 2000 to 2009. *Can J Ophthalmol*. 2011;46:360-366.
 111. Zhang AQ, Rubenstein D, Price AJ, Côté E, Levitt M, Sharpen L, Slomovic A. Evolving surgical techniques of and indications for corneal transplantation in Ontario: 2000 - 2012. *Can J Ophthalmol*. 2013;48:153-159.
 112. Tan JCH, Holland SP, Dubord PJ, Moloney G, McCarthy M, Yeung SN. Evolving indications for and trends in keratoplasty in British Columbia, Canada, from 2002 to 2011: a 10-year review. *Cornea*. 2014;33:252-256.
 113. Sony P, Sharma N, Sen S, et al. Indications of penetrating keratoplasty in northern India. *Cornea*. 2005; 24:989-991.
 114. Xie L, Song Z, Zhao J, Shi W, Wang F. Indications for penetrating keratoplasty in North China. *Cornea*. 2007;26:1070-1073.
 115. Xie L, Qi F, Gao H, Wang T, Shi W, Zhao J. Major shifts in corneal transplantation procedures in North China: 5316 eyes over 12 years. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:1291-1295.
 116. Wang J-Y, Xie L-X, Song X-S, Zhao J. Trends in the indications for penetrating keratoplasty in Shandong, 2005-2010. *Int J Ophthalmol*. 2011;4(5):492-497.
 117. Zhang C, Xu J. Indications for penetrating keratoplasty in East China, 1994–2003. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243:1005–1009.
 118. Kanavi MR, Javadi MA, Sanagoo M. Indications for penetrating keratoplasty in Iran. *Cornea*. 2007 Jun;26:561-563.
 119. Kanavi MR, Javadi MA, Motevasseli T, Chamani T, Kanavi MR, Kheiri B, Safi S. Trends in indications and techniques of corneal transplantation in Iran from 2006 to 2013; an 8-year review. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016 Apr-Jun;11(2):146-152.
 120. Ayalew M, Tlahun Y, Holsclaw D, Indaram M, Stoller NE, Keenan JD, *et al*. Penetrating keratoplasty at a tertiary referral center in Ethiopia: indications and outcomes. *Cornea*. 2017;36:665-668.
 121. Pramanik S, Musch DC, Sutphin JE, Farjo AA. Extended long-term outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Ophthalmology*. 2006;113:1633-1638.
 122. Zadok D, Schwartz S, Marcovich A, Barkana Y, Morad Y, Eting E, Avni I. Penetrating keratoplasty for keratoconus. Long-term results. *Cornea*. 2005;24:959-961.
 123. Wagoner MD, Ba-Abbad R, Sutphin JE, Zimmerman B. Corneal transplant survival after onset of severe endothelial rejection. *Ophthalmology*. 2007;114:1630-1636.
 124. Perera C, Jhanji V, Vajpayee RB. Factors influencing outcomes of the treatment of allograft corneal rejection. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:358-363.
 125. Sharma N, Jain M, Sehra SV, Maharana P, Agarwal T, Satpathy G, Vajpayee RB. Outcomes of therapeutic penetrating keratoplasty from a tertiary eye care centre in Northern India. *Cornea*. 2014;33:114-118.
 126. Lee WB, Jacobs DS, Musch DC, Kaufman SC, Reinhart WJ, Shtein RM. Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty: safety and outcomes. A report

- by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2009;116:1818-1830.
127. Wu EI, Ritterband DC, Yu G, Shields RA, Seedor JA. Graft rejection following Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty: features, risk factors, and outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:949-957.
 128. Paz-Valiñas L, de la Fuente-Cid R, de Rojas-Silva MV, López-Rodríguez I, López-García M. Queratoplastia endotelial automatizada con pelado de membrana de Descemet (DSAEK). Revisión sistemática sobre efectividad y seguridad. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2015;90(4):164-179.
 129. Navanaty MA, Wang X, Shortt AJ. Endothelial keratoplasty versus penetrating keratoplasty for Fuchs endothelial dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Feb 14;(2):CD008420.
 130. Karimian F, Feizi S. Deep anterior lamellar keratoplasty: indications, surgical techniques and complications. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010 Jan-Mar;17(1):28-37.
 131. Arenas E, Esquenazi S, Anwar M, Terry M. Lamellar corneal transplantation. *Surv Ophthalmol*. 2012 Nov;57(6):510-529.
 132. Espandar L, Carlson AN. Lamellar keratoplasty: a literature review. *J Ophthalmol*. 2013;2013:894319.
 133. Singh NP, Said DG, Singh Dua H. Lamellar keratoplasty techniques. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Sep;66(9):1239-1250.
 134. Reinhart WJ, Musch DC, Jacobs DS, Lee WB, Kaufman SC, Shtein RM. Deep anterior lamellar keratoplasty as an alternative to penetrating keratoplasty. A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2011;118:209-218.
 135. Borderie VM, Sandali O, Bullet J, Gaujoux T, Touzeai O, Laroche L. Long-term results of deep anterior lamellar versus penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012;119:249-255.
 136. Borderie VM, Guilbert E, Touzeau O, Laroche L. Graft rejection and graft failure after anterior lamellar versus penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:1024-1029.
 137. Guilbert E, Bullet J, Sandali O, Basli E, Laroche L, Borderie VM. Long-term rejection incidence and reversibility after penetrating and lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:560-569.
 138. Coster DJ, Lowe MT, Keane MC, Williams KA. A comparison of lamellar and penetrating keratoplasty outcomes. A registry study. *Ophthalmology*. 2014;121:979-987.
 139. Keane M, Coster D, Ziaei M, Williams K. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 22;(7):CD009700.
 140. Akanda ZZ, Naeem A, Russell E, Belrose J, Si FF, Hodge WG. Graft rejection rate and graft failure rate of penetrating keratoplasty (PKP) vs lamellar procedures: a systematic review. *PLoS One*. 2015 Mar 17;10(3):e0119934.
 141. Sarezky D, Orlin SE, Pan W, VanderBeek BL. Trends in corneal transplantation in keratoconus. *Cornea*. 2017;36:131-137.
 142. Dickman MM, Spekrijse LS, Dunker SL, Winkens B, Berendschot TTJM, Van den Biggelaar FJHM, *et al*. Long-term outcomes of repeated corneal transplantations: a prospective Dutch Registry study. *Am J Ophthalmol*. 2018;193:156-165.

143. Guerra FP, Anshu A, Price MO, Price FW. Endothelial keratoplasty: fellow eyes comparison of Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2011;30(12):1382–1386.
144. Parker J, Dirisamer M, Naveiras M, Tse WH, van Dijk K, Frank LE, *et al*. Outcomes of Descemet membrane endothelial keratoplasty in phakic eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2012; 38(5):871– 877.
145. Price MO, Baig KM, Brubaker JW, Price FW Jr. Randomized, prospective comparison of pre-cut vs. surgeon-dissected grafts for Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2008;146:36 – 41.
146. Rudolph M, Laaser K, Bachmann BO, Cursiefen C, Epstein D, Kruse FE. Corneal higher-order aberrations after Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012;119(3):528-535.
147. Dirisamer M, Parker M, Naveiras M, Liarakos VS, Ham, K, van Dijk K, Melles GR. Identifying causes for poor visual outcome after DSEK/DSAEK following secondary DMEK in the same eye. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(2):131–139.
148. Ham L, Dapena I, Moutsouris K, Balachandran C, Frank LE, van Dijk K, Melles GR. Refractive change and stability after Descemet membrane endothelial keratoplasty. Effect of corneal dehydration-induced hyperopic shift on intraocular lens power calculation. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(8):1455 – 1464.
149. Guerra FP, Anshu A, Price MO, *et al*. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective study of 1-year visual outcomes, graft survival, and endothelial cell loss. *Ophthalmology*. 2011;118:2368 – 2373.
150. Gasset AR. Lamellar keratoplasty in the treatment of keratoconus: Conectomy. *Ophthalmic Surg*. 1979;10:26–33.
151. Feizi S, Javadi MA, Jamali H, Mirbabaee F. Deep anterior lamellar keratoplasty in patients with keratoconus: Big-bubble technique. *Cornea*. 2010;29:177–82.
152. Anwar M, Teichmann KD. Deep lamellar keratoplasty: Surgical techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of Descemet's membrane. *Cornea*. 2002;21:374–83.
153. Fogla R, Padmanabham P. Results of deep lamellar keratoplasty using the big-bubble technique in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:254–9.
154. Kubaloglu A, Sari ES, Unal M, Koytak A, Kurnaz E, Cinar Y, Ozertürk Y. Long-term results of deep anterior lamellar keratoplasty for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:760 – 767.
155. Panda A, Bageshwar LM, Ray M, Singh JP, Kumar A. Deep lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for corneal lesions. *Cornea*. 1999;18:172–5.
156. Funnell CL, Ball J, Noble BA. Comparative cohort study of the outcomes of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye*. 2006;20:527–32.
157. Timarchi F, Poppi E, Klersy C, Piacentini C. Deep lamellar keratoplasty. *Ophthalmologica*. 2001;215:389–93.
158. Shimazaki J, Shimmura S, Ishioka M, Tsubota K. Randomized clinical trial of deep lamellar keratoplasty vs penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:159–65.
159. Watson SL, Ramsay A, Dart JK, Bunce C, Craig E. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2004;111:1676–82.

160. Jones MN, Armitage WJ, Ayliffe W, Larkin DF, Kaye SB. Penetrating and deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus: a comparison of graft outcomes in the United Kingdom. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:5625–9.
161. Han DC, Mehta JS, Por YM, Htoon HM, Tan DT. Comparison of outcomes of lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(5):744 – 751.
162. Ardjomand N, Hau S, McAlister JC, Bunce C, Galaretta D, Tuft SJ, et al. Quality of vision and graft thickness in deep anterior lamellar and penetrating corneal allografts. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:228–35.
163. Foulks GN. Glaucoma associated with penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1987;94:871-874.
164. Dapena I, Ham L, Droutsas K, van Dijk K, Moutsouris K, Melles GR. Learning curve in Descemet's membrane endothelial keratoplasty: first series of 135 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2011;118:2147 – 2154.
165. Laaser K, Bachmann BO, Horn FK, et al. Descemet membrane endothelial keratoplasty combined with phacoemulsification and intraocular lens implantation: advanced triple procedure. *Am J Ophthalmol*. 2012;154:47 – 55.
166. Naveiras M, Dirisamer M, Parker J, Ham L, van Dijk K, Dapena I, Melles GR. Causes of glaucoma after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2012;153(5):958-966.
167. Arslan OS, Unal M, Tuncer I, Yucel I. Deep anterior lamellar keratoplasty using big-bubble technique for treatment of corneal stromal scars. *Cornea*. 2011;30:629 – 633.
168. Coombes AG, Kirwan JF, Rostron CK. Deep lamellar keratoplasty with lyophilised tissue in the management of keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:788–791.
169. Sugita J, Kondo J. Deep lamellar keratoplasty with complete removal of pathological stroma for vision improvement. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:184–188.
170. Sarnicola V, Toro P, Gentile D, Hannush SB. Descemetic DALK and predescemetic DALK: Outcomes in 236 cases of keratoconus. *Cornea*. 2010;29:53–59.
171. Shimmura S, Shimazaki J, Omoto M, Teruya A, Ishioka M, Tsubota K. Deep lamellar keratoplasty (DLKP) in keratoconus patients using viscoadaptive viscoelastics. *Cornea*. 2005;24:178–181.
172. Williams KA, Roder D, Esterman A, Muehlberg SM, Coster DJ. Factors predictive of corneal graft survival. Report from the Australian Corneal Graft Registry. *Ophthalmology*. 1992;99:403–414.
173. Khodadoust AA. The allograft rejection reaction: the leading cause of late failure of clinical corneal grafts. En: Porter R Knight J (eds): *Corneal Graft Failure*. Ciba Foundation Symposium 15 Series. Amsterdam: Elsevier; 1973: p. 151–167.
174. Fine M, Stein M. The role of corneal vascularization in human corneal graft reactions. En: Porter R Knight J (eds): *Corneal Graft Failure*. Ciba Foundation Symposium 15 Series. Amsterdam: Elsevier; 1973: p. 193–204.
175. Ing JJ, Ing HH, Nelson LR, Hodge DO, Bourne WM. Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1998; 105: 1855– 1865.
176. Bourne WM, Hodge DO, Nelson LR. Corneal endothelium five years after transplantation. *Am J Ophthalmol*. 1994; 118: 185–196.

177. Bourne WM. Cellular changes in transplanted human corneas. *Cornea*. 2001;20:560–569.
178. Sit M, Weisbrod DJ, Naor J, Slomovic AR. Corneal graft outcome study. *Cornea*. 2001;20:129–133.
179. Lim L, Pesudovs K, Coster DJ. Penetrating keratoplasty for keratoconus: visual outcome and success. *Ophthalmology*. 2000;107:1125–1131.
180. Bishop VL, Robinson LP, Wechsler AW, Billson FA. Corneal graft survival: a retrospective Australian study. *Aust N Z J Ophthalmol* 1986;14:133–138.
181. Sharif KW, Casey TA. Penetrating keratoplasty for keratoconus: complications and long-term success. *Br J Ophthalmol*. 1991;75:142–146.
182. Epstein RJ, Seedor JA, Dreizen NG, et al. Penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis and keratoconus. Allograft rejection and survival. *Ophthalmology*. 1987;94:935–944.
183. Hill JC. Systemic cyclosporine in high-risk keratoplasty: short- versus long-term therapy. *Ophthalmology*. 1994;101:128–133.
184. Hill JC. Immunosuppression in corneal transplantation. *Eye*. 1995;9:247–253.
185. Larkin DFP. Corneal allograft rejection. *Br J Ophthalmol*. 1994;78:649–652.
186. Cornea Donor Study Investigator Group. The effect of donor age on corneal transplantation outcome: results of the Cornea Donor Study. *Ophthalmology*. 2008;115:620–626.
187. Lam H, Dana MR. Corneal graft rejection. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49(1):31–41.
188. Shapiro MB, Mandel MR, Krachmer JH. Rejection. En: Bright B, ed. *Corneal Surgery, Theory, Technique and Tissues*. St Louis: CV Mosby Company, ed 2; 1997. p. 254–268.
189. Wang F, Zhang T, Kang YW, He JL, Li SM, Li SW. Endothelial keratoplasty versus repeat penetrating keratoplasty after failed penetrating keratoplasty: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(7):e0180468.
190. Guan M, Zhao W, Zhang Y, Geng Y, Chen Z, Feng L, Li D, Yuan L. Graft survival rate of deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jul;97(28):e11404.
191. Des Marchais B, Bazin R, Boisjoly HM, Laughrea PA, Dubé I, Lille S, Roy R. Role of presensitization and donor-recipient crossmatching in corneal graft outcome. *Cornea*. 1998;17:141–145.
192. Maumenee AE. Clinical aspects of the corneal homograft reaction. *Invest Ophthalmol*. 1962;1:244–252.
193. Banerjee S, Dick AD: Recent developments in the pharmacological treatment and prevention of corneal graft rejection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2003;12:29–37.
194. Williams KA, Lowe M, Bartlett C, Kelly TL, Coster DJ. Risk factors for human corneal graft failure within the Australian corneal graft registry. *Transplantation*. 2008;86(12):1720–1724.
195. Coster DJ, Williams KA. The impact of corneal allograft rejection on the long-term outcome of corneal transplantation. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(6):1112–1122.
196. Watson SL, Ramsay A, Dart JK, Bunce C, Craig E. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2004;111:1676–1682.
197. Watson SL, Tuft SJ, Dart JK. Patterns of rejection after deep lamellar keratoplasty. *Ophthalmology*. 2006;113:556–560.

198. Al-Torbak AA, Al-Motowa S, Al-Assiri A, Al-Kharashi S, AlShahwan S, Al-Mezaine H, Teichmann K. Deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus. *Cornea*. 2006;25:408–412.
199. Ang M, Wilkins MR, Mehta JS, Tan D. Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):15-21.
200. Price FW Jr, Feng MT, Price MO. Evolution of endothelial keratoplasty: Where are we headed? *Cornea*. 2015;34(Suppl 1):S41-47.
201. Allan BD, Terry MA, Price FW Jr, Price MO, Griffin NB, Claesson M. Corneal transplant rejection rate and severity after endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2007;26(9):1039–1042.
202. Prakash G, Jhanji V, Titiyal JS. Will Descemet's stripping with automated endothelial keratoplasty (DSAEK) lower the rates of allograft rejection in corneal transplants for endothelial failure?. *Med Hypotheses*. 2007;69(5):1117–1119.
203. Anshu A, Price MO, Price FW Jr. Risk of corneal transplant rejection significantly reduced with Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2012; 119:536–540.
204. Dapena I, Ham L, Netukova M, van der Wees J, Melles GR. Incidence of early allograft rejection after Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2011; 30:1341–1345.
205. Feng MT, Price MO, Price FW. Update on Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Int Ophthalmol Clin*. 2013; 53:31-45.
206. Khor WB, Mehta JS, Tan DT. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty with a graft insertion device: surgical technique and early clinical results. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(2):223–232.
207. Gupta PK, Bordelon A, Vroman DT, Afshari NA, Kim T. Early outcomes of descemet stripping automated endothelial keratoplasty in pseudophakic eyes with anterior chamber intraocular lenses. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(1):24-28 e21.
208. Aldave AJ, Baghdasaryan E, Miller KM. Descemet stripping endothelial keratoplasty after Ophtec 311 iris reconstruction lens implantation. *Cornea*. 2011;30(4):405–408.
209. Mashor RS, Kaiserman I, Kumar N, Sansanayudh W, Rootman D. The effect of successful rebubbling after descemet stripping automated endothelial keratoplasty on endothelial cell counts. *Cornea* 2010;29(8):878–882.
210. Price MO, Bidros M, Gorovoy M, Price FW Jr, Benetz BA, Menegay HJ, *et al*. Effect of incision width on graft survival and endothelial cell loss after Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2010;29(5):523–527.
211. Price MO, Gorovoy M, Benetz BA, Price FW Jr, Menegay HJ, Debanne SM, Lass JH. Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty outcomes compared with penetrating keratoplasty from the Cornea Donor Study. *Ophthalmology*. 2010;117(3):438–444.
212. Vajaranant TS, Price MO, Price FW, Gao W, Wilensky JT, Edward DP. Visual acuity and intraocular pressure after Descemet's stripping endothelial keratoplasty in eyes with and without preexisting glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1644-1650.
213. Shih CY, Ritterband DC, Rubino S, Palmiero PM, Jangi A, Liebmann J, *et al*. Visually significant and nonsignificant complications arising from Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(6):837-843.

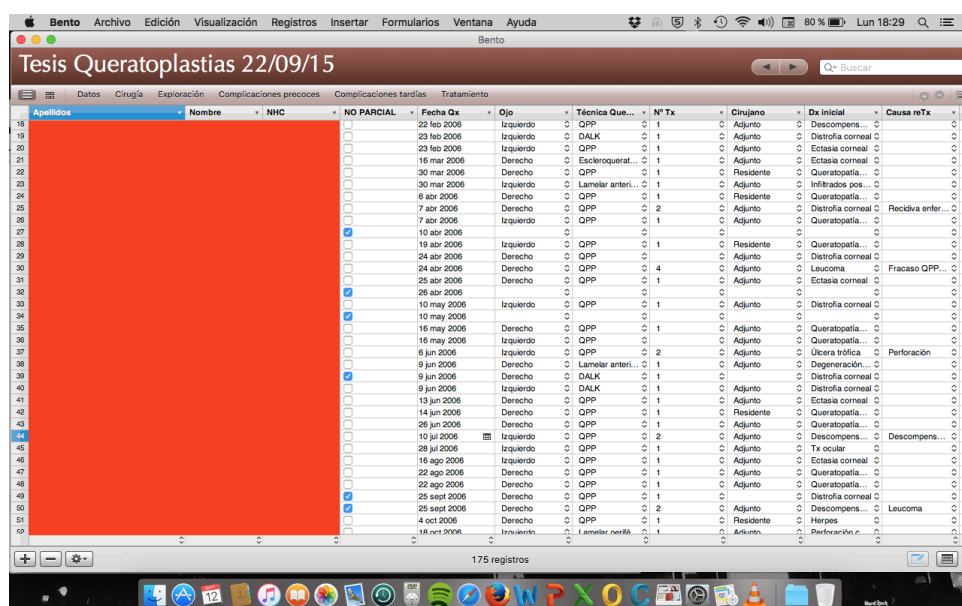
214. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P. Comparison of posterior lamellar keratoplasty techniques to penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2008;115:1525-1533.
215. Suh LH, Yoo SH, Deobhakta A, Donaldson KE, Alfonso EC, Culbertson WW, O'Brien TP. Complications of Descemet's stripping with automated endothelial keratoplasty: survey of 118 eyes at one institute. *Ophthalmology*. 2008;115:1517-1524.
216. Lass JH, Gal RL, Dontchev M, Beck RW, Kollman C, Dunn SP, *et al*. Donor age and corneal endothelial cell loss 5 years after successful corneal transplantation. Specular microscopy ancillary study results. *Ophthalmology*. 2008;115:627-632.
217. Terry MA, Shamie N, Chen ES, Hoar KL, Phillips PM, Friend DJ. Endothelial keratoplasty: the influence of preoperative donor endothelial densities on dislocations, primary graft failure, and 1-year cell counts. *Cornea*. 2008;27:1131-1137.
218. Price MO, Price FW. Endothelial cell loss after Descemet stripping with endothelial keratoplasty: influencing factors and 2-year trend. *Ophthalmology*. 2008;115:857-865.
219. Terry MA. Endothelial keratoplasty: a comparison of complication rates and endothelial survival between pre-cut 250. tissue and surgeon-cut tissue by a single DSAEK surgeon. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009;107:184-191.
220. Tourtas T, Laaser K, Bachmann BO, Cursiefen C, Kruse FE. Descemet membrane endothelial keratoplasty versus Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2012 Jun;153(6):1082-1090.
221. Terry MA, Saad HA, Shamie N, Chen ES, Phillips PM, Friend DJ, *et al*. Endothelial keratoplasty: the influence of insertion techniques and incision size on donor endothelial survival. *Cornea*. 2009; 28(1):24-31.

Anexo 1

Base de datos para recogida de la información contenida en la historia clínica mediante Bento 4® para Mac OS X

Para facilitar la recogida de los datos contenidos en las Historias Clínicas revisadas, se diseñó una base de datos, con diferentes hojas de recogida de datos a modo de plantilla con desplegable de opciones, mediante el programa Bento 4® para Mac OS X (versión 4.1.2, FileMaker, Inc. Santa Clara, California, USA).

1. Base de datos general



Tesis Queratoplastias 22/09/15												
Ojo	Técnica Queratoplastia	Nº Tx	Cirujano	Dx inicial	Causa reTx	Comentarios...	Grupo de riesgo	AV pre	AV 1m	AV 3m	AV 6m	
1 Izquierdo	QPP	1	Adjunto	Perforación c...		2ª a úlcera trófica...	Medio	0.1	0	0	0.1	0
2 Derecho	QPP	1	Adjunto	Perforación c...		AR. Ectasia 07/03/...	Alto	0	0	0	0	0
3 Izquierdo	QPP	2	Adjunto	Degeneración...	Rechazo	Degeneración lip...	Alto	0	0.2	0.2	0	0
4 Derecho	QPP	1	Adjunto	Leucoma		Glaucoma congén...	Medio	0	0	0	0	0
5 Derecho	Lamelar perifé...	1	Adjunto	Perforación c...		Remido desde...	Medio	0	0.2	0	0	0
6 Izquierdo	QPP	1	Residente	Úlcera trófica		Tx con rama oliv...	Medio	0	0.3	0.16	0.16	0
7 Izquierdo	QPP	2	Adjunto	Leucoma		Ectasia corneal	Medio	0	0	0.3	0	0
8 Izquierdo	QPP	1	Adjunto	Herpes			Alto	0	0.2	0.3	0.4	0
9 Izquierdo	QPP	1	Adjunto	Ectasia corneal		Exotropía + ambli...	Bajo	0	0.6	0.5	0.4	0
10 Derecho	QPP	1	Adjunto	Herpes			Alto	0.1	0.3	0.2	0.3	0
11 Izquierdo	QPP	1	Adjunto	Ectasia corneal		Atrofia CR mióp...	Bajo	0	0	0	0	0
12 Izquierdo	QPP	1	Adjunto	Distrofia corneal		Fucha	Medio	0	0.2	0.3	0.1	0
13 Derecho	QPP	1	Adjunto	Queratopatía...		Después de QPP...	Medio	0.16	0.1	0	0.1	0
14 Izquierdo	QPP	1	Adjunto	Queratopatía...			Medio	0	0	0	0	0
15 Izquierdo	QPP	2	Adjunto	Queratopatía...	Rechazo	QPP previa 2001...	Alto	0	0.3	0.3	0.8	0
16 Izquierdo	QPP	3	Adjunto	Tx ocular	Fracaso QPP...	1ª QPP + catarat...	Alto	0	0.1	0.16	0.16	0
17 Derecho	QPP	1	Residente	Queratopatía...		Fucha	0	0.1	0.16	0.3	0	0
18 Izquierdo	QPP	1	Adjunto	Descompens...		Glaucoma congén...	Alto	0	0	0	0	0
19 Izquierdo	DALK	1	Adjunto	Distrofia corneal		Distrofia granular	Bajo	0.2	0.3	0.2	0.5	0
20 Izquierdo	QPP	1	Adjunto	Ectasia corneal		ectasia post PRK...	Alto	0	0	0	0.16	0
21 Derecho	Escleroquerat...	1	Adjunto	Ectasia corneal		Queratoglobos se...	Medio	0	0	0	0	0
22 Derecho	QPP	1	Residente	Queratopatía...		Guttata	Medio	0	0.7	0.6	0.5	0
23 Izquierdo	Lamelar anteri...	1	Adjunto	Infiltrados pos...		PTK/PRK previa	Bajo	0.5	0.6	0.6	0.6	0
24 Derecho	QPP	1	Residente	Queratopatía...			Medio	0	0	0.1	0.1	0
25 Derecho	QPP	2	Adjunto	Distrofia corneal	Recidiva enfer...	Reis Bucklers	0.6	0.6	0.6	0.6	0	0
26 Izquierdo	QPP	1	Adjunto	Queratopatía...		remido a su hos...	Medio	0	0.2	0.3	0.2	0
27						No hay parcial	0	0	0	0	0	0
28 Izquierdo	QPP	1	Residente	Queratopatía...		Lente fágica y p...	Medio	0	0.2	0.2	0.16	0
29 Derecho	QPP	1	Adjunto	Distrofia corneal		D. cristallina d...	0	0.6	0.7	0.7	0	0
30 Derecho	QPP	4	Adjunto	Leucoma	Fracaso QPP...	1ª QPP 1998, 2ª...	Alto	0	0	0	0	0
31 Derecho	QPP	1	Adjunto	Ectasia corneal		KC con hidrops y...	Bajo	0	0.3	0.4	0	0
32						No hay parcial	0	0	0	0	0	0
33 Izquierdo	QPP	1	Adjunto	Distrofia corneal		Distrofia granular	Bajo	0.7	0.7	0.7	0.7	0
34						No hay parcial	0	0	0	0	0	0
35							Medio	0	0	0	0	0

2. Hoja de recogida de datos del paciente

Hoja de recogida de datos del paciente con desplegable y opciones de diagnóstico inicial.

The screenshot shows a web-based medical data collection form titled "Tesis Queratoplastias 22/09/15". The form is displayed in a browser window with a menu bar at the top containing "Archivo", "Edición", "Visualización", "Registros", "Insertar", "Formularios", "Ventana", and "Ayuda". The form itself has a header with the title and a search bar. Below the header, there are several input fields and a dropdown menu. The fields include "Apellidos", "Nombre", "Grupo de riesgo" (with a dropdown menu showing "Medio"), "NHC", "NO PARCIAL" (checkbox), "Meses seguimiento" (with a value of "67"), "Nº Tx" (with a value of "1"), "Ojo" (with a dropdown menu showing "Derecho"), and "Comentarios adicionales". A dropdown menu is open, showing a list of conditions: "✓ Queratopatía bullosa afácuica / pseudofácuica", "Degeneración nodular Salzmann", "Infiltrados postadenovirus", "Ectasia corneal", "Leucoma postinfeccioso", "Leucoma", "Perforación corneal", "Úlcera trófica", "Distrofia corneal", "Fracaso Q. previa", "Pterigium", "Dermoides corneal", "Tx ocular", "Degeneración corneal", "Herpes", "Descompensación corneal", "Sd Lyell", "Leucoma central + adelgazamiento corneal periférico", and "Haze". The form is displayed in a browser window with a taskbar at the bottom showing various application icons.

3. Hoja de recogida de datos referentes a la cirugía

Hoja de recogida de datos de la cirugía, con desplegable y opciones de técnicas de queratoplastia.

Tesis Queratoplastias 22/09/15

Fecha Qx: 6 abr 2006

Cirujano: Residente

Diámetro donante: 7.75

Diámetro receptor: 7.5

Complicaciones intraquirúrgicas: No

Procedimientos adicionales:

Tipo procedimiento combinado:

Ejemplo de datos referentes a la cirugía de un paciente.

Fecha Qx	Técnica Queratoplastia	Complicaciones intraquirúrgicas
24 abr 2006	QPP	No
Cirujano	Anestesia	
Adjunto	General	
Diámetro donante	Sutura	
8.25	Puntos sueltos	
Diámetro receptor	Procedimientos adicionales	
8		
	Tipo procedimiento combinado	

4. Hoja de recogida de datos referentes a la exploración oftalmológica

Hoja de recogida de datos referentes a la exploración oftalmológica, con desplegable y opciones de agudeza visual.

The screenshot shows a web-based medical form titled "Tesis Queratoplastias 22/09/15". The form is divided into several sections: "Exploración", "Complicaciones precoces", "Complicaciones tardías", and "Tratamiento". The "Exploración" section is currently active. It contains various input fields for patient data, including a dropdown menu for "PL" (with options like PL, MM, CD, 0.05, 0.1, 0.16, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, No valorable, amaurosis) and a text field for "AV 2 años" (with a dropdown for "CD"). Other fields include "Transparencia 1 año", "Transparencia 2 años", "Supervivencia injerto (meses)", "Fecha retirada sutura (meses)", "Refracción final", "Recuento endotelial 3 meses", "Recuento endotelial 6 meses", "Recuento endotelial 1 año", "Recuento endotelial 2 años", "Recuento endotelial final", "PQM pre", "PQM final", "Km inicial", "Km final", "Procedimiento refractiva final", and "Amplitud ángulo Pentacam antes retirada sutura". The form is displayed on a grid background.

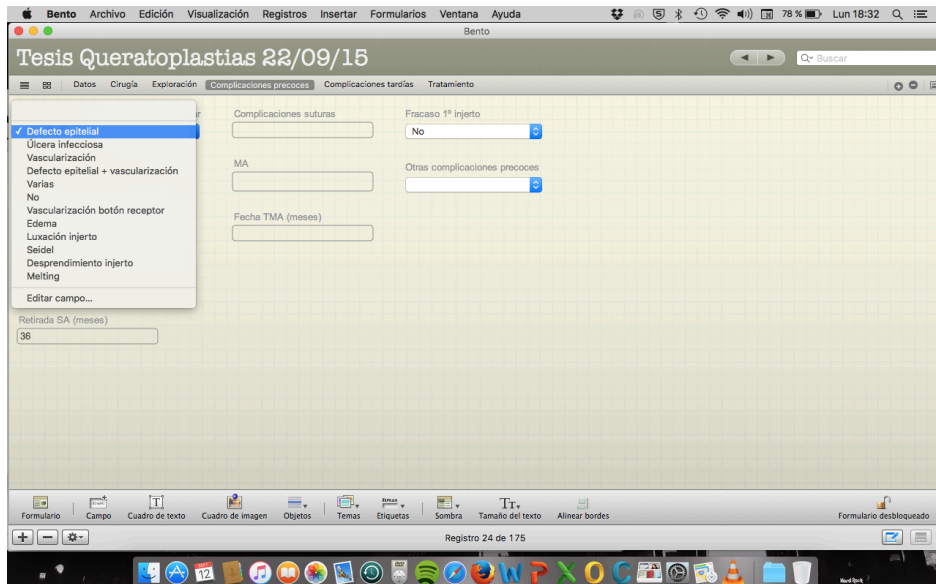
Ejemplo de datos de la exploración oftalmológica de un paciente.

The screenshot shows a web-based medical form titled "Tesis Queratoplastias 22/09/15" with patient data entered. The "Exploración" section is active. The data entered is as follows:

Field	Value
AV pre	CD
AV 1m	0.6
AV 3m	0.7
AV 6m	0.7
AV 1 año	0.7
AV 2 años	0.6
AV 3 años	0.5
AV 4 años	0.4
AV 5 años	0.5
AV cc final	
Transparencia 1 año	SI
Transparencia 2 años	SI
Supervivencia injerto (meses)	73
Fecha retirada sutura (meses)	33
Refracción final	
Recuento endotelial 3 meses	
Recuento endotelial 6 meses	2800
Recuento endotelial 1 año	2800
Recuento endotelial 2 años	2700
Recuento endotelial final	2800
PQM pre	
PQM final	
Km inicial	
Km final	
Procedimiento refractiva final	
Amplitud ángulo Pentacam antes retirada sutura	

5. Hoja de recogida de datos referentes a las complicaciones precoces y tardías

Hoja de recogida de datos de complicaciones precoces con desplegable y opciones de complicaciones precoces de superficie ocular.



Ejemplo de recogida de datos de complicaciones precoces de un paciente.

Complicaciones precoces superficie ocular	Complicaciones suturas	Fracaso 1º injerto
	resutura 10 días	No
Tipo complicaciones precoces superficie	MA	Otras complicaciones precoces
SA	Fecha TMA (meses)	
No		
Introducción SA (meses)		
Retirada SA (meses)		

Ejemplo de recogida de datos de complicaciones tardías de un paciente.

Nº rechazos 2	Complicaciones tardías superficie 	Catarata Nuclear	Glaucoma No
Rechazo Endotelial	Tipo Complicaciones tardías superficie 	Fecha Qx catarata 	Tto médico
Aparición rechazo (meses) 13	Complicaciones infecciosas No	LIO 	Qx glaucoma
Tto reversible rechazo Si	Ojo seco 	Complicaciones Qx catarata 	Fecha Qx glaucoma
Tto 1er rechazo CE tópicos	Tto ojo seco 	Complicaciones retinianas No	
Tipo tto rechazo combinado 	Recidiva enf base Si	Fecha Qx retina 	
Rechazo 2 	Aparición recidiva (meses) 18	Comentario complicaciones 	
Aparición 2º rechazo 24			
Tto 2º rechazo CE tópicos			
2º rechazo reversible 			
Rechazo 3 			
Aparición 3er rechazo 			
Tto 3er rechazo 			
3er rechazo reversible 			
Aparición 4º rechazo 			
Tto 4º rechazo 			

6. Hoja de recogida de datos referentes al tratamiento

Ejemplo de recogida de datos de tratamiento de un paciente.

Tto tópico	Tto sistémico	Otros ttos
CE + CyA	Corticoides	
Frecuencia de mantenimiento CE 1 año	Tipo IS	Comentarios
Maxidex 24h		se añade CyA tópica a los 43...
Frecuencia de mantenimiento CE 2 años	Dosis inicial prednisona	
Maxidex 12h	50 mg	
Frecuencia de mantenimiento CE 3 años	Dosis inicial IS	
Maxidex 12h		
Frecuencia de mantenimiento CE 4 años	Tiempo tto sistémico	
Maxidex 24h		
Frecuencia de mantenimiento CE 5 años		
Maxidex 24h		
Fecha retirada corticoide		
Concentración ciclosporina		
0.05		